

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias de la Salud

Enfermedades neurodegenerativas en el Hospital de Especialidades

Eugenio Espejo, período 2000-2012, Quito-Ecuador

Andrés Andino Núñez

Eduardo Arízaga, MD., Director de Tesis

Tesis de grado presentada como requisito
para la obtención del título de Médico

Quito, Mayo de 2013

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

Enfermedades neurodegenerativas en el Hospital de Especialidades Eugenio

Espejo, período 2000-2012, Quito-Ecuador

Andrés Andino Núñez

Eduardo Arízaga, MD,

Director de tesis /Miembro del Comité de tesis _____

Jorge Gabela, MD,

Miembro del Comité de tesis _____

Rafael Febres Cordero, MD,

Miembro del Comité de tesis _____

Michelle Grunauer, MD, MSc, PhD.

Decana de la Escuela de Medicina,

Colegio de Ciencias de la Salud. _____

Quito, Mayo de 2013

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo autorizo a la USFQ para que se realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma:

Andrés Andino Núñez

C.I.: 1712082732

Lugar: Quito

Fecha: Mayo de 2013

Resumen

El aumento en la expectativa de vida registrado en los últimos siglos ha llevado a un incremento en la presencia de enfermedades crónico degenerativas a nivel mundial. Esta investigación se enfoca en los trastornos neurodegenerativos y su presencia en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en Quito, Ecuador a lo largo del período 2000-2012. Se realizó un estudio de corte transversal, basado en los registros hospitalarios del servicio de neurología a lo largo del período mencionado. Se hospitalizaron 210 casos de enfermedades neurodegenerativas, las mismas representaron el 3.17% del total de los egresos del servicio. La enfermedad de Parkinson fue responsable de 106 hospitalizaciones (51% de todos los trastornos neurodegenerativos), seguida por los trastornos de neurona motora (16%), otras demencias 10%), y la enfermedad de Alzheimer (6%). A nivel mundial, las enfermedades neurodegenerativas más comunes son el Alzheimer, el Parkinson y los trastornos de neurona motora, en ese orden respectivo. La diferente distribución de estas patologías observada en la presente investigación, probablemente se debe al hecho de que este estudio fue basado en un hospital de referencia, lo que lleva a una sobre-estimación de los trastornos con sintomatología más explícita. El siguiente paso hacia una mejor comprensión de la realidad de las enfermedades neurodegenerativas en el país es llevar a cabo estudios poblacionales que corroboren los hallazgos de esta investigación.

Abstract

The rise in life expectancy registered during the past centuries has led to a worldwide increase in chronic degenerative diseases. This investigation focuses on neurodegenerative disorders and their presence in Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (Quito, Ecuador). A cross-sectional, hospital-based study was undertaken, which evaluated the discharge diagnoses of patients hospitalized in the neurology ward between the years 2000 and 2012. There were 210 cases diagnosed with neurodegenerative disorders, which represent 3.17% of the total hospitalized patients during the study period. Parkinson's disease was responsible for 106 hospitalizations (51% of all neurodegenerative diseases registered), followed by motor neuron disorders (16%), other dementias (10%), and Alzheimer's disease (6%). Data from around the world report that the most common neurodegenerative disorders are Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and motor neuron disorders, in that specific order. The different distribution found in this investigation probably answers to the fact that this study was based on a referral center. Diseases with a more severe or noticeable symptomatology tend to be overestimated in this setting. The next step towards a better comprehension of neurodegenerative disorders in the country is to carry out population-based studies to corroborate the findings of this investigation.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	5
Abstract	6
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA.....	9
Antecedentes.....	10
El problema.....	13
Hipótesis.....	16
Pregunta de investigación.....	17
Contexto y marco teórico.....	18
Objetivos del estudio.....	18
Presunciones del autor.....	19
CAPÍTULO II: REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	20
Géneros literarios incluidos en la revisión.....	20
Pasos en el proceso de revisión de la literatura.....	20
Formato de la revisión.....	21
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	64
Justificación de la metodología.....	66
Fuentes y recolección de datos.....	66
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	68
Resumen de resultado.....	68
Particularidades.....	74
CAPÍTULO V: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	81
Detalle del análisis.....	81
Reflexión acerca de los resultados y limitaciones del estudio.....	97
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES.....	101
REFERENCIAS.....	104

TABLAS

Tabla 1: Enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por depósito de proteínas agregadas.....	24
Tabla 2: Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.....	37
Tabla 3: Tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy.....	42
Tabla 4: Enfermedades neurodegenerativas y su distribución a lo largo del período estudiado.....	68
Tabla 5: Distribución de casos de enfermedades neurodegenerativas de acuerdo a provincia de origen.....	69
Tabla 6: Distribución de casos hospitalizados de acuerdo a diagnóstico, edad y estadía promedio.....	72

FIGURAS

Figura 1: Mecanismos asociados a enfermedades neurodegenerativas.....	22
Figura 2: Distintos roles de la microglía en procesos de neurodegeneración.....	28
Figura 3: Prevalencia de acuerdo a la edad de la enfermedad de Alzheimer (por 100 personas) en distintos países y continentes.....	29
Figura 4: Enfermedades neurodegenerativas, Hospital Eugenio Espejo, 2000-2012.....	71
Figura 5: Distribución de género de enfermedades neurodegenerativas.....	73
Figura 6: Subdivisión de enfermedades neurodegenerativas en 4 períodos de tiempo.....	74
Figura 7: Subtipos de demencia hospitalizados en el servicio de neurología Hospital Eugenio Espejo, 2000-2012.....	76
Figura 8: Desglose de enfermedades de neurona motora.....	77
Figura 9: Porcentaje de demencias, Parkinson y enfermedad de neurona motora por grupos etarios.....	79

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA

El mundo se ha visto sujeto a múltiples cambios radicales en los últimos siglos. Una de las áreas que más ha progresado ha sido la medicina. En este período de tiempo relativamente corto se han dado grandes saltos en tecnología médica, desarrollo de fármacos, microbiología, procedimientos diagnósticos más efectivos, nuevas intervenciones terapéuticas, por solo nombrar algunos de estos avances. A la par se desarrolló el concepto de *salud pública*, con lo que nacieron políticas públicas que permitieron mejorar la salud de los individuos, al optimizar las condiciones sanitarias de las sociedades. El conjunto de estos avances ha tenido un gran impacto en la calidad de vida de los seres humanos, pero en particular han incidido positivamente en nuestra expectativa de vida.

Con el aumento de la expectativa de vida, los seres humanos hemos podido disfrutar de muchos privilegios. Los beneficios de permanecer más tiempo con vida son fáciles de intuir. Sin embargo, los avances que han permitido prolongar los años de vida de las personas han acarreado otros problemas. Como consecuencia del aumento del tiempo que sobrevive un individuo, el mismo se ve expuesto por un periodo más prolongado a distintos elementos que pueden ser perjudiciales para la salud. Existen múltiples factores externos al individuo que atentan contra su salud, a los que se deben agregar los hábitos perniciosos que puede mantener una persona en específico (mala alimentación, tabaquismo, sedentarismo, entre otros).

El proceso de envejecimiento sucede en todas las células, órganos y sistemas del cuerpo. La senectud lleva al individuo a un estado de reserva fisiológica

disminuida, esto quiere decir que el cuerpo en sí ya no es capaz de responder con la misma eficiencia de la juventud a un estímulo nocivo o a una enfermedad (Guijarro, 2007). El sistema nervioso no es la excepción, de acuerdo al NIEHS (*National Institute of Environmental Health Sciences*), el riesgo de padecer una enfermedad neurodegenerativa aumenta dramáticamente con la edad (2012). Este proyecto de investigación se centrará en un grupo particular de trastornos neurodegenerativos, y su presencia en un hospital de tercer nivel en Quito, Ecuador.

Antecedentes

La expectativa de vida de los seres humanos ha aumentado en los últimos tiempos. Basado en el trabajo de historiadores y demógrafos se ha podido calcular la expectativa de vida regional y mundial para los seres humanos incluso hasta los inicios del siglo XIX (Riley, 2005 a). El promedio de expectativa de vida global para el año 1800 era de 28.5 años (Riley, 2005 a). Desde entonces la misma ha mantenido una tendencia de crecimiento regular, menoscabada por ciertos períodos de guerras, pandemias y crisis en distintos países (Riley, 2005 a). Para entender estos cambios en la expectativa de vida es necesario comprender lo que los historiadores e investigadores llaman una *transición de salud*.

El concepto de *transición de salud* se refiere al momento histórico en un país en el que se presenta una disminución de la mortalidad acompañada por una prolongación de la sobrevida, que desde ese momento en adelante mantiene una tendencia a seguir creciendo (Riley, 2005 a). En otras palabras es el punto en el cual la expectativa de vida de un país comienza a presentar una tendencia regular de

crecimiento. Países como Dinamarca, Francia, y Suecia atravesaron su *transición de salud* inclusive antes del inicio del siglo XIX, mientras que otros como Mozambique lograron esta transición después de 1965 (Riley, 2005 b). El Ecuador, de acuerdo a este mismo autor, comenzó su *transición de salud* entre los 1930's y 1940's (Riley, 2005 b).

Otro concepto de interés al analizar el comportamiento de poblaciones alrededor del mundo en los últimos siglos es el concepto de *transición demográfica*. Esta hipótesis se refiere al cambio en la distribución en las edades de una población, en particular a la disminución de la mortalidad, acompañada por una reducción en las tasas de fertilidad de la población (Eggleston y Fuchs, 2012). De acuerdo a esta hipótesis, el porcentaje de la población que alcanza una edad para involucrarse en la producción de bienes y servicios fue cada vez mayor, lo que mejoró la economía y brindó grandes beneficios a la sociedad (Eggleston y Fuchs, 2012). Sin embargo, desde hace algunos años se está gestando una nueva *transición demográfica*.

Es importante también comprender cuáles fueron los motivos de estos cambios en la distribución de la población y la expectativa de vida alrededor del mundo. Investigaciones acerca de la relación entre el tipo de enfermedades que afectaban más comúnmente a la población en los distintos períodos de tiempo ayudan a comprender por qué se dieron estos cambios. De esta necesidad nace la teoría de la *transición epidemiológica*. La palabra *epidemiología*, de acuerdo a su origen etimológico quiere decir estudio de lo que afecta al ser humano (*epi*= sobre; *demos*= personas; *logos*=estudio) (Omran, 1971). La *epidemiología* estudia las

causas y consecuencias de la enfermedad y muerte y su efecto en el comportamiento de una población (Omran, 1971).

De acuerdo a Omran (1971): “durante una *transición epidemiológica*, se da un cambio a largo plazo en el cual las pandemias infecciosas gradualmente dejan de ser las causas principales de morbi-mortalidad y son reemplazadas por enfermedades degenerativas y creadas por el hombre” (p. 516). Esta transición responde a progresos en la calidad de vida, mejores hábitos de higiene y nutrición, y avances en el campo médico y de la salud pública (Omran, 1971). En el modelo clásico de la *transición epidemiológica*, el grupo poblacional más beneficiado son los niños y las mujeres jóvenes quienes son más susceptibles a enfermedades infecciosas y a deficiencias en cuanto a nutrición (Omran, 1971). Hoy en día, la transición epidemiológica beneficia más aún a otro grupo poblacional.

Anteriormente, los avances en expectativa de vida más importantes recaían en la población joven y productiva (Eggleson y Fuchs, 2012). A inicios del siglo XX, tan solo un 20% de las ganancias en expectativa de vida recaían sobre la población mayor de 65 años mientras que hoy en día más del 75% de estas ganancias recaen sobre este mismo grupo poblacional (Eggleson y Fuchs, 2012). Este cambio fue previsto ya en los años ochenta por Olshansky y Ault, quienes determinaron que la mortalidad causada por enfermedades crónico degenerativas se veía pospuesta cada vez hacia edades más avanzadas (1986). Ellos definieron a este cambio como la cuarta etapa de la transición epidemiológica, la etapa del *retraso de las enfermedades degenerativas* (1986). El conjunto de todas estas teorías acerca del cambio en la expectativa de vida, cambios en la distribución de la población, y

cambios en la distribución de las enfermedades y su mortalidad nos llevan a comprender de manera integral el fenómeno poblacional que estamos viviendo.

Con todos estos cambios en la población global, hoy en día vivimos en un mundo en el que cada vez hay más personas que viven hasta edades avanzadas, y se ven afectadas por trastornos crónico degenerativos (Omran, 1971; Eggleston y Fuchs, 2012). Esto resalta la importancia de conocer cuál es la realidad de estas patologías en distintas regiones del mundo. De acuerdo a la *Mexican Commission of Macroeconomics and Health (MCMH)*: “las enfermedades crónico degenerativas ganan cada vez mayor importancia en países de ingresos medios (2004, p. 13). Entre las enfermedades crónico degenerativas se encuentran la diabetes, el cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas, entre otras (Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles, 2011). En el mismo informe se recalca que 36 millones de muertes en el año 2008 –un 63% de todas las muertes en ese año, fueron causadas por enfermedades no transmisibles. Es evidente la importancia que han cobrado estos trastornos para la humanidad en los últimos años, y se están gestando cambios en los sistemas de salud a nivel mundial para poder hacer frente a este reto.

El problema

Los trastornos crónico degenerativos conllevan una gran carga para la sociedad (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2005). Para estimar la dimensión de esta carga en la sociedad, la OMS ha diseñado una medida conocida como *años de vida ajustados a discapacidad* –DALY por sus siglas en inglés-, cada DALY se

puede entender como un año de vida saludable perdido (OMS, 2005). Entre todas las enfermedades a nivel mundial, las enfermedades crónicas más comunes (enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, y diabetes) juntas son responsables de un 20% de los DALY calculados en el año 2005 (OMS, 2005). Es importante recalcar que *otras enfermedades crónicas* representan un 28% de los DALY calculados (OMS, 2005). Las enfermedades neurodegenerativas se encuentran dentro de este 28%, y son el enfoque de la presente investigación.

Las enfermedades neurodegenerativas resultan de la disfunción del sistema nervioso, consecuencia de la pérdida gradual y progresiva de células neuronales (Brown, Lockwood, y Sonawane, 2005). Estudios recientes han demostrado que algunas de estas patologías comparten un mismo mecanismo patogénico: la acumulación y depósito de proteínas plegadas anormalmente (Skovronsky, Y. Lee, y Trojanowski, 2006). Se conoce que el riesgo de padecer una enfermedad neurodegenerativa aumenta dramáticamente conforme avanza la edad (NIEHS, 2012). Esto es de suma importancia, ya que como se mencionó anteriormente, la población mundial cada vez vive más años, lo que puede tener un impacto en la cantidad de personas que se ven afectados por trastornos neurodegenerativos.

Los trastornos neurodegenerativos tienen importantes repercusiones sobre la calidad de vida de las personas afectadas, sobre sus cuidadores, y acarrear grandes costos en el aspecto social y sanitario para la sociedad (Sáenz de Pipaón, 2001). Dentro de los datos que se pueden consultar sobre mortalidad y carga de la enfermedad en los registros de la Organización Mundial de la Salud –OMS-, se

registran solamente tres acápites en relación a enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson, y esclerosis múltiple (OMS, 2011a). Los datos más recientes que se pueden consultar son del año 2008, y estas tres patologías corresponden al 1.1% de las muertes registradas a nivel mundial para ese año (OMS, 2011b). Sin embargo, la región de las Américas es responsable de aproximadamente el 38% de las muertes por estas patologías, cifra más alta de las distintas regiones del mundo (OMS, 2011b).

Se estima que las enfermedades neurodegenerativas afectan aproximadamente a 30 millones de personas a nivel mundial (Sabba Sheik, Haque, y Mir, 2013). En el año 2010 en el Ecuador, de acuerdo a la OMS, las cuatro enfermedades no transmisibles más comunes (diabetes, enfermedades respiratorias crónicas, cáncer y enfermedades cardiovasculares) fueron responsables del 51% del total de las muertes, mientras que *otras* enfermedades no transmisibles (entre las que se encuentran las enfermedades neurodegenerativas) fueron responsables del 14% de las defunciones totales (OMS, 2011c). Al realizar búsquedas en los reportes de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), no se encuentra información acerca de datos de enfermedades neurodegenerativas en el Ecuador. Por otro lado, el Instituto Nacional de Estadística y Censos –INEC- aporta datos estadísticos sobre el país de manera periódica. Dentro de los datos de salud reporta los egresos hospitalarios a nivel de todo el país, los más recientes son del año 2011, en el que de acuerdo a este organismo hubo 1'133.566 egresos hospitalarios, de los cuales el 0.06% corresponden a la suma de egresos registrados bajo los acápites de:

demencia (sin especificar), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis múltiple (INEC, 2012).

Otra manera de encontrar publicaciones acerca del tema es a través de repositorios de investigaciones en Internet. Se realizó una búsqueda en el meta buscador del Consorcio de Bibliotecas Universitarias del Ecuador – COBUEC-, el cual incluye investigaciones para obtención de título de pregrado o postgrado en 15 universidades ecuatorianas, sin encontrarse investigaciones ni datos epidemiológicos sobre los trastornos neurodegenerativos (búsqueda realizada el 25 de marzo de 2013). Es importante contar con información sobre estos trastornos para que personas interesadas en llevar a cabo futuras investigaciones o dedicar trabajo en esta área puedan conocer cuál es la dimensión de este problema.

Hipótesis

La prevalencia y distribución de las enfermedades neurodegenerativas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en el periodo 2000-2012 es comparable con datos hospitalarios regionales y globales para este grupo de patologías.

Propósito y significado del estudio.

El confirmar o rechazar esta hipótesis permite obtener información novel acerca de los trastornos neurodegenerativos en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en el período ya descrito. Este hospital es un centro de referencia para todo el país ya que es el hospital más grande y de mayor complejidad de la red de servicios de salud proveída por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Debido a su localización geográfica en la ciudad de Quito, el hospital cumple su

función de centro de referencia para regiones de la sierra centro norte, el norte de la costa y el norte de la región amazónica del Ecuador.

El conocer datos sobre la presencia de estas enfermedades en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Quito es beneficioso en primer lugar para el hospital en sí. Al conocer qué porcentaje de los egresos hospitalarios del servicio de neurología se deben a enfermedades neurodegenerativas, el hospital puede orientar de mejor manera sus recursos, su servicio y su personal para brindar una mejor atención a sus usuarios. En segundo lugar, el contar con estos datos permite compararlos con información de otros hospitales de ciudades de la región y el mundo.

Esto resulta de provecho ya que se pueden implementar políticas que se ha visto que funcionan en otros hospitales con casuística similar, y aplicar o desarrollar en conjunto futuras investigaciones, aplicación de protocolos de diagnóstico y tratamiento, e incluso participar de estudios clínicos sobre nuevas medidas terapéuticas. El beneficio se extiende así a todos los pacientes que padecen de este grupo de patologías. Por otro lado, los resultados obtenidos en este estudio son de utilidad para la comunidad científica y médica. Los mismos pueden servir como punto de partida para nuevas investigaciones centradas en las enfermedades neurodegenerativas como grupo o en cualquiera de los trastornos específicos descritos en esta investigación.

Pregunta de investigación

¿Cómo y hasta que punto las enfermedades neurodegenerativas fueron responsables de morbilidad, como causa principal o secundaria de hospitalización,

en el servicio de neurología clínica del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en el período 2000-2012?

Contexto y marco teórico

El problema sobre las enfermedades neurodegenerativas en Quito será abordado desde el punto de vista *epidemiológico*. La hipótesis de trabajo permite una primera aproximación a las enfermedades neurodegenerativas en la ciudad y el país. No solo es importante conocer cuál es su presencia, sino también cómo se distribuyen estas patologías. Es decir, es importante conocer cuáles son las enfermedades neurodegenerativas más comunes atendidas en este hospital, asimismo determinar si ha habido variación en el período delimitado. Del mismo modo se busca identificar si existen grupos de personas en los cuales cierto tipo de trastornos es más común, de acuerdo a edad y género, también de qué provincia provienen los casos atendidos. Además, se analizará datos sobre el tiempo de hospitalización para cada enfermedad estudiada, y la condición al egreso de cada paciente (alta o defunción).

Objetivos del estudio

Objetivo general.

Exponer la epidemiología y distribución de los casos de enfermedades neurodegenerativas que fueron hospitalizados en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEE) durante el período 2000-2012, por medio de un estudio epidemiológico descriptivo de corte transversal, para

contar con una primera aproximación a la realidad de estas enfermedades en la ciudad y el país.

Objetivos específicos.

1. Identificar cuáles fueron los trastornos neurodegenerativos más comunes hospitalizados en el HEE, en el período 2000-2012.
2. Determinar la distribución y epidemiología de los principales trastornos neurodegenerativos encontrados.
3. Comparar los resultados obtenidos con estadísticas de otros países de la región y el mundo.

Presunciones del autor

Se presume que la base de datos entregada por el departamento de estadística para el período de tiempo 2000-2012 es completa, es decir que no se han omitido casos de este registro. Se presume también que los diagnósticos registrados por los médicos del servicio de neurología clínica son diagnósticos certeros, que toda la información sobre cada sujeto y su estadía en el hospital es veraz.

A continuación se presentará una revisión de la literatura relevante para esta investigación. En seguida se detallará la metodología de investigación utilizada. Se presentarán los resultados obtenidos y su análisis y discusión. Por último se presentarán las conclusiones de esta investigación y recomendaciones para futuras investigaciones en el área.

CAPÍTULO II: REVISIÓN DE LA LITERATURA

En esta sección se expondrá información acerca de los trastornos neurodegenerativos para que el lector pueda familiarizarse con este grupo de patologías. Se abordará en primer lugar las enfermedades neurodegenerativas como grupo, para luego detallar información sobre los desórdenes más relevantes para el estudio. Abarcar todas las enfermedades neurodegenerativas en un solo trabajo es una tarea titánica (Williams, 2002), en la que se perdería el enfoque del trabajo. Con una clara idea de lo que implica cada una de estas enfermedades, el lector estará preparado para asimilar de mejor manera los resultados de esta investigación.

Géneros de literatura incluidos en la revisión

Fuentes.

La información presentada proviene en su mayoría de revistas de difusión científica sujetas a revisión por pares –*peer reviewed journals*–.

Pasos en el proceso de revisión de la literatura

Los temas presentados en esta revisión de la literatura son generados basándose en una lluvia de ideas inicial sobre enfermedades neurodegenerativas. Posteriormente se realizó una búsqueda en Internet en distintas bases de datos como JSTOR, Hindawi, Karger, y Pubmed, donde se encontraron artículos de revistas indexadas acerca del tema. Posteriormente se revisaron las referencias de los artículos más relevantes para acceder a más documentos sobre el tema.

Formato de la revisión

La revisión de la literatura se presentará por temas. Cada tema corresponde a una enfermedad en específico, a excepción del primero en el que se da una revisión de generalidades acerca de trastornos neurodegenerativos.

Enfermedades neurodegenerativas, generalidades.

Las enfermedades neurodegenerativas son: “desórdenes neurológicos crónicos, progresivos, asociados a pérdidas neuronales de poblaciones específicas de neuronas en el cerebro, médula espinal, o ambos” (Dickson, 2012, p. i). Estos trastornos han sido motivo de estudio desde hace muchos años, sin embargo los mecanismos a través de los cuales se genera la enfermedad aún no han logrado ser dilucidados por completo (Garden y La Spada, 2012). Se han propuesto varias hipótesis que en conjunto pueden explicar el proceso de neurodegeneración (Figura 1). Estas incluyen: trastornos en el plegamiento de proteínas, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, y trastornos en la regulación de la transcripción (Garden y La Spada, 2012). También se ha estudiado el efecto de ciertos microARN's no codificantes en la supervivencia de células neuronales post-mitóticas (Hébert y De Strooper, 2007). De acuerdo a Sabba Sheik et al., factores de riesgo ambientales asociados a la edad avanzada también han sido implicados como causas de neurodegeneración como son la exposición crónica a metales pesados y pesticidas (2013). Los datos que apoyan estas teorías han sido derivados de estudios patológicos *post-mortem*, cultivos celulares in vitro, modelos en organismos vertebrados e invertebrados, y en modelos basados en células madre pluripotenciales (Garden y La Spada, 2012). El estudio de estos mecanismos de

enfermedad permitirá en un futuro desarrollar intervenciones terapéuticas más efectivas para estos trastornos.

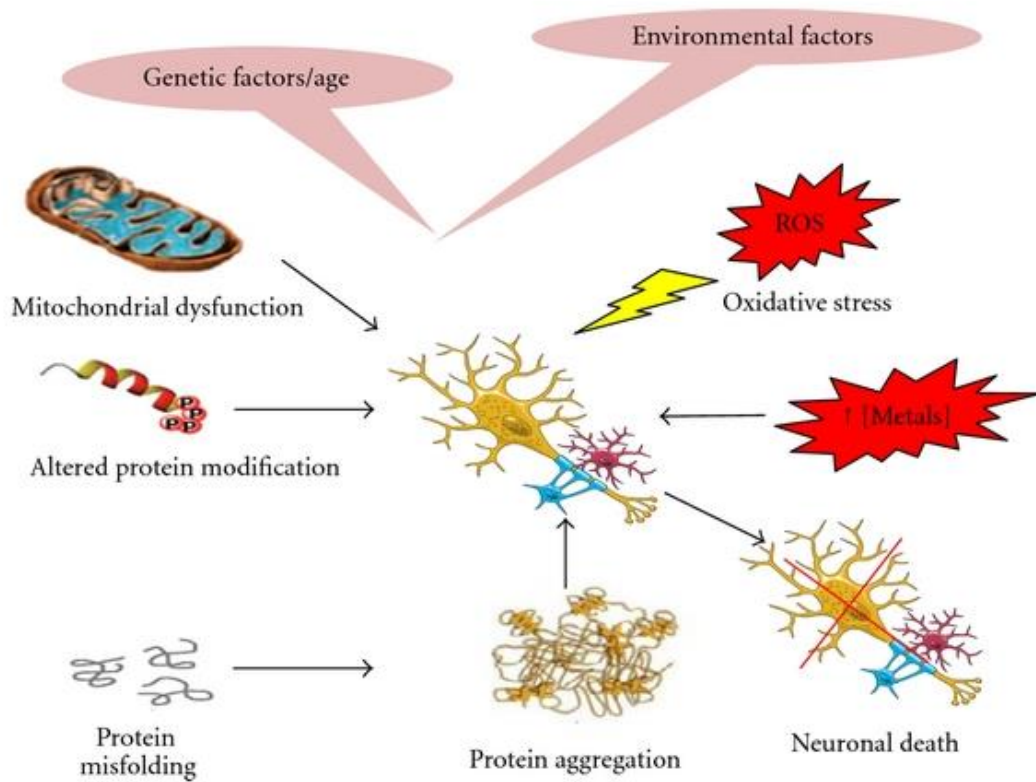


Figura 1: Mecanismos asociados a enfermedades neurodegenerativas

Fuente: Saba Sheik, S., Haque, E. & Mir, S. S. (2013). Neurodegenerative diseases: Multifactorial conformational diseases and their therapeutic interventions [imagen]. *Journal of Neurodegenerative Diseases*, vol. 2013, ID artículo 563481, 8 páginas. doi: 10.1155/2013/563481.

Primer mecanismo: agregación proteica

Las distintas enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por el plegamiento anormal y agregación de proteínas; las proteínas involucradas son específicas para cada trastorno (Douglas y Dillin, 2010). Cuando una proteína pierde su conformación espacial normal expone regiones hidrofóbicas, insolubles en el medio celular hidrófilo; esto lleva a interacciones entre las regiones hidrofóbicas de otras proteínas truncadas y a formar agregados o depósitos proteicos intra o

extracelulares (Sabba Sheik et al. 2013). Estos agregados pueden no causar sintomatología por décadas, hasta que alteraciones en la homeostasis celular asociados a la edad predispongan a ciertos grupos neuronales a neurotoxicidad (Douglas y Dillin, 2010). Otra hipótesis postula que además de la agregación proteica característica, la interacción con otras neuronas, neuroglía, elementos vasculares e inmunológicos define el curso degenerativo de cada trastorno (Garden y La Spada, 2012). En la Tabla 1 se detallan distintos trastornos neurodegenerativos, las proteínas involucradas en su patogénesis, su localización (intra celular o extracelular), y su tipo de lesión microscópica característica.

Las proteínas plegadas anormalmente en las enfermedades neurodegenerativas han demostrado comportamientos similares al de los priones. Los priones son proteínas que tienen capacidad de propagación entre distintas células e incluso distintas especies, como es el caso de las encefalopatías espongiformes (Garden y La Spada, 2012). Estudios recientes han demostrado que los agregados proteicos asociados a trastornos neurodegenerativos tienen la capacidad de propagación entre distintas células (Garden y La Spada, 2012). Una vez captadas por una nueva célula las proteínas anómalas inducen conformaciones aberrantes en otras proteínas previamente normales y potencian su agregación (Burke, Yates, y Legleiter, 2012). Esto explica el curso progresivo de estas patologías y su patrón de propagación regional característico.

Tabla 1: Enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por depósito de proteínas agregadas.

TABLE 1 Common neurodegenerative diseases characterized by deposition of aggregated proteins

Disease	Microscopic lesion	Location	Aggregated protein
Alzheimer's disease	Amyloid plaque	Extracellular	Amyloid- β (A β)
	Neurofibrillary tangle	Intracytoplasmic (neurons)	Tau
	Lewy bodies (seen in Lewy body variant)	Intracytoplasmic (neurons)	α -synuclein
Amyotrophic lateral sclerosis	Hyaline inclusions	Intracytoplasmic (neurons)	Superoxide dismutase-1 (SOD1)
Cortical basal degeneration/ progressive supranuclear palsy	Tau positive inclusions	Intracytoplasmic (neurons, oligodendroglia and astrocytes)	Tau
Dementia with Lewy bodies	Lewy bodies	Intracytoplasmic (neurons)	α -synuclein
Huntington disease	Neuronal inclusions	Intranuclear (neurons)	Huntington (containing polyglutamine repeat expansion)
Multiple system atrophy	Glial cytoplasmic inclusions	Intracytoplasmic (oligodendroglia)	α -synuclein
Parkinson's disease	Lewy bodies	Intracytoplasmic (neurons)	α -synuclein
Pick's disease	Pick bodies	Intracytoplasmic (neurons)	Tau
Prion diseases	Prion plaques	Extracellular	Protease-resistant prion protein (PrP)
Spinocerebellar ataxia	Neuronal inclusions	Intranuclear (neurons)	Ataxin (containing polyglutamine repeat expansion)

Fuente: Skovronsky, D. M., Lee, V. M. & Trojanowski, J. Q. (2006). Neurodegenerative diseases: New concepts of pathogenesis and their therapeutic implications [imagen]. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 1, 151-170. doi 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100113

Las células también cuentan con mecanismos de control para prevenir y revertir la acumulación desmesurada de proteínas anómalas. Proteínas conocidas como *chaperonas*, se encargan de corregir a proteínas de síntesis defectuosa e incluso pueden extraer proteínas mal plegadas de los depósitos para corregirlas o degradarlas a través de la vía ubiquitina-proteosoma o a través de lisosomas (Sabba Sheik et al. 2013). De acuerdo a los mismos autores, estos mecanismos de regulación de la calidad de proteínas se ven afectados por la edad y su eficacia disminuye, revelando una posible razón por la que estas enfermedades se presentan comúnmente en edades avanzadas (2013). El hecho que estas enfermedades

tengan como común denominador trastornos en el plegamiento de proteínas ha llevado a científicos a agruparlas bajo el acápite de *enfermedades conformacionales* o *proteinopatías* (Sabba Sheik et al. 2013). Esta investigación hace particular hincapié en esta familia de patologías; contar con estadísticas acerca de estas enfermedades como grupo es beneficioso para futuros estudios ya que al compartir similares mecanismos neuropatogénicos, es probable que puedan ser abordadas desde un mismo enfoque terapéutico.

Segundo mecanismo: estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

Como ya se mencionó anteriormente, otro proceso que contribuye a la génesis de las enfermedades neurodegenerativas es el estrés oxidativo (Garden y La Spada, 2012). Se define al estrés oxidativo como: “un desequilibrio en el cual la producción de especies reactivas de oxígeno supera al sistema antioxidativo de defensa de las células” (Gonfloni, Maiani, Di Bartolomeo, Diederich, y Cesareni, 2012, p.1). Estas especies reactivas de oxígeno interactúan con distintas moléculas a nivel celular y al alterar la homeostasis dentro de la célula, conducen a su disfunción y muerte (Gandhi y Abramov, 2012). El metabolismo mitocondrial normal es una fuente endógena de especies reactivas de oxígeno (Gonfloni et al. 2012), no obstante los mecanismos antioxidantes en la misma mitocondria mantiene estos radicales bajo control. La disfunción mitocondrial se asocia a un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno en la célula (Sabba Sheik et al. 2013). Se ha observado evidencia de daño oxidativo en todo tipo de moléculas celulares (lípidos, ácidos nucleicos, proteínas) en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de

Parkinson, enfermedad de Huntington y en la esclerosis lateral amiotrófica (Sabba Sheik et al. 2013).

Se ha encontrado evidencia de disfunción mitocondrial en las principales enfermedades neurodegenerativas (Gandhi y Abramov, 2012). De acuerdo a los mismos autores esto se manifiesta como disfunción en la cadena de transporte de electrones, estrés oxidativo, menor producción de ATP (adenosin tri fosfato), alteración en la regulación del calcio, alteraciones en el ADN mitocondrial, apertura de poros en la membrana mitocondrial con salida de moléculas proapoptóticas al citoplasma, entre otras (Gandhi y Abramov, 2012). Las neuronas son particularmente sensibles a trastornos en la función mitocondrial, ya que son células con una alta demanda de energía, cuentan con prolongaciones de gran longitud (axones y dendritas), y por último son células post-mitóticas de larga vida (Corrado, Scorrano, y Campello, 2012; Gandhi y Abramov, 2012). También existen causas exógenas o ambientales que potencian la disfunción mitocondrial como por ejemplo la exposición a metales pesados (Sabba Sheik et al. 2013).

Tercer mecanismo: activación del sistema inmunológico

Otro factor importante involucrado en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas es el sistema inmunológico. Las células de la microglía son macrófagos residentes del sistema nervioso central y son considerados los sensores más susceptibles de patología cerebral (Kettenmann, Hanisch, Noda y Verkhratsky, 2011). Estudios han demostrado que tanto los depósitos de proteínas plegadas anormalmente como el ADN liberado por mitocondrias disfuncionales, son reconocidos por receptores de la inmunidad innata (*Toll Like Receptors*, o TLR's)

intracelularmente y pueden inducir una respuesta inmunológica inflamatoria (Czirr y Wyss-Coray, 2012). Esta respuesta involucra la activación de la microglía, aumentando la expresión de citocinas y quimocinas, activando al complemento, y aumentando la producción de óxido nítrico, lo cual induce la muerte neuronal (Czirr y Wyss-Coray, 2012). Los macrófagos y linfocitos T que infiltran el sistema nervioso tienen acciones neuroprotectoras o neurotóxicas, dependiendo del sitio de infiltración, el tipo de señales que reciben y la enfermedad de base en específico (Czirr y Wyss-Coray, 2012; Garden y La Spada, 2012). Esto se ilustra en la Figura 2. Futuros estudios ahondarán más en torno a los cambios inmunológicos relacionados a la neurodegeneración, lo cual permitirá un nuevo enfoque al tratamiento de estas patologías.

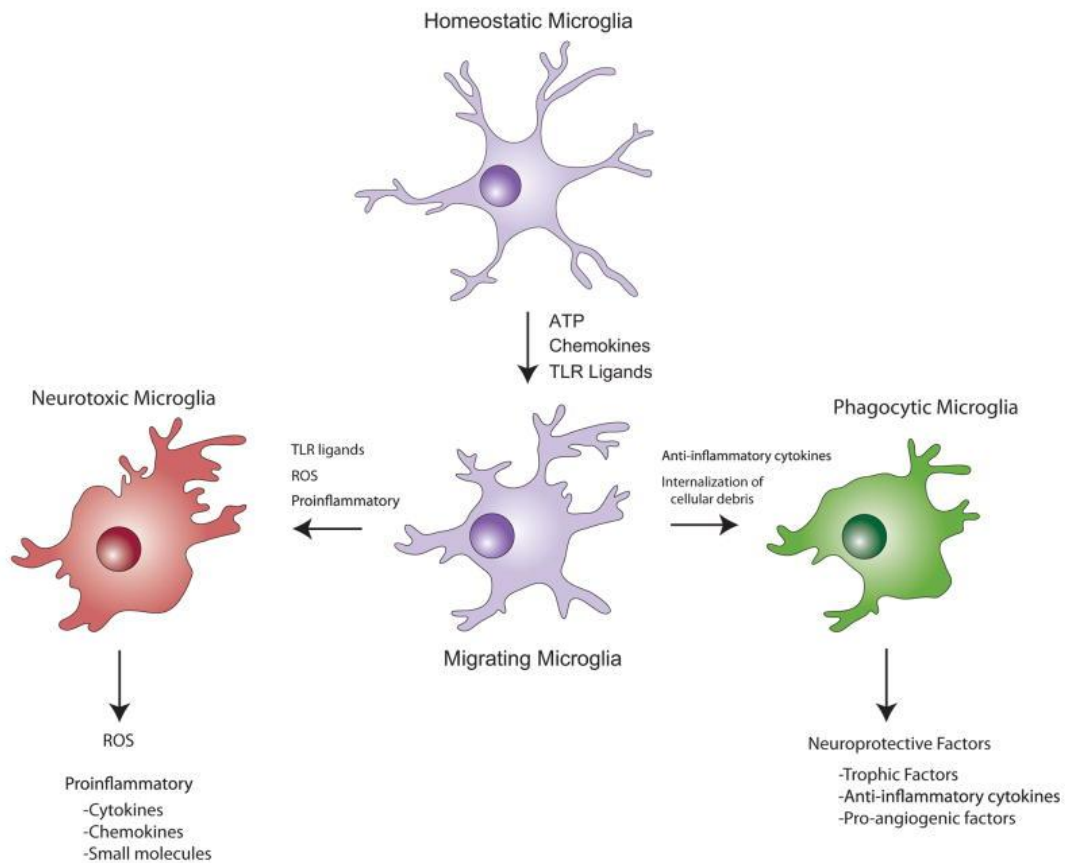


Figura 2. Distintos roles de la microglía en procesos de neurodegeneración.

Fuente: Garden, G. A. & La Spada, A. R. (2012). Intercellular (mis)communication in neurodegenerative disease [imagen]. *Neuron*, 73(5), 886-901. doi: 10.1016/j.neuron.2012.02.017

Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo, que se manifiesta por demencia, inicialmente sutil pero progresiva, que en última instancia se vuelve discapacitante, lo que lleva a la muerte por inanición, malnutrición, y neumonía (Bird, 2012). De acuerdo a Burns e Iliffe, la demencia se define como: “un síndrome clínico caracterizado por un cúmulo de síntomas y signos manifestados por dificultades en la memoria, alteraciones del lenguaje, cambios psicológicos y psiquiátricos, y dificultades en actividades de la vida cotidiana” (2009, p. 467). La

enfermedad de Alzheimer es el tipo más común de demencia a nivel mundial (Querfurth y LaFerla, 2010) y afecta aproximadamente al 6% de personas mayores a 65 años (Burns e Iliffe, 2009). Se ha visto que la prevalencia de esta enfermedad se duplica cada 5 años desde los 65 años en adelante (Qiu, Kivipelto y Von Strauss, 2009). Esta tendencia es consistente en las distintas regiones del mundo, como se puede observar en la Figura 3. Investigaciones han observado que los procesos patológicos asociados a la enfermedad preceden a las manifestaciones clínicas incluso por 10 años (Alves, Correia, Miguel, Alegría, y Bugalho, 2012).

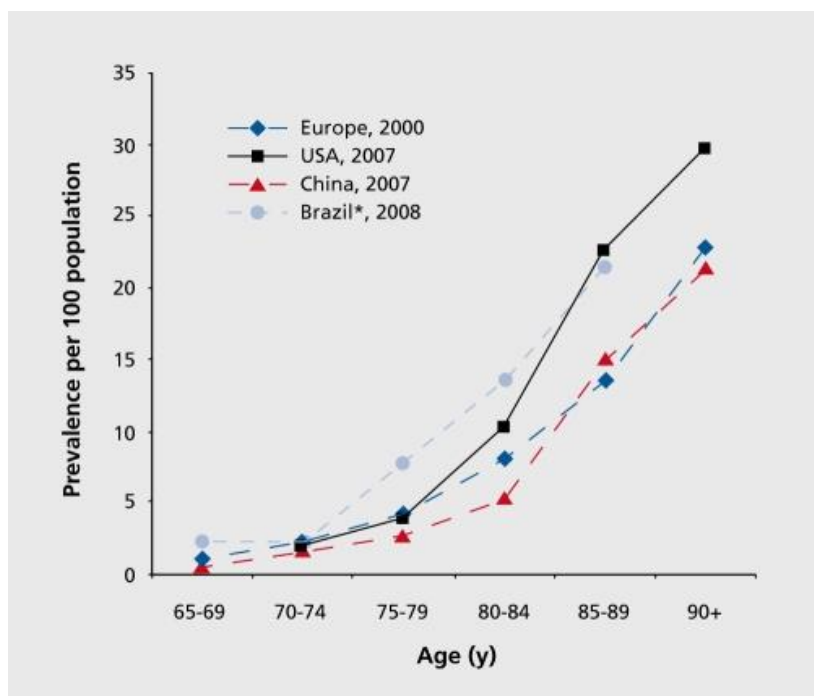


Figura 3: Prevalencia de acuerdo a la edad de la enfermedad de Alzheimer (por 100 personas) en distintos países y continentes.

Fuente: Qiu, C., Kivipelto, M. & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention [imagen]. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 111-128. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181909/>

Se puede clasificar a la enfermedad de Alzheimer de acuerdo a la edad de inicio de los síntomas. Se distinguen dos grupos: el Alzheimer de inicio temprano

(síntomas aparecen entre los 40 y 50 años), y el Alzheimer de inicio tardío (edad mayor a 65 años cuando aparecen síntomas) (Reitz, Brayne y Mayeux, 2011). El 95% de los casos corresponden a Alzheimer de inicio tardío, mientras que de 1-5% corresponden a cuadros de temprano inicio (Reitz et al. 2011). Se han identificado mutaciones en tres genes asociados al Alzheimer de inicio temprano: el gen APP (codifica la proteína precursora de amiloide), y los genes presenilina-1 y presenilina-2 (Alves et al. 2012). Estos genes presentan herencia autosómica dominante y están involucrados en la formación de la proteína β -amiloide (Reitz et al. 2012). Sin embargo, mutaciones en estos genes representan solo el 2-5% de los casos de enfermedad de Alzheimer, la mayoría de casos son esporádicos y presentan gran variabilidad en cuanto a factores de riesgo (Qiu et al. 2009).

La patogenia de la enfermedad de Alzheimer involucra trastornos principalmente en dos proteínas. Las proteínas implicadas son el β -amiloide y la proteína Tau (Skovronsky et al. 2006). Existen varias formas de la proteína β -amiloide, pero en particular las proteínas β -amiloide de 42 aminoácidos son las más tóxicas y propensas a la agregación (Querfurth y LaFerla, 2010). Se ha visto que el péptido β -amiloide se acumula en el espacio extracelular rodeado por axones y dendritas distróficas y células de la neuroglia, conocidas como *placas seniles o amiloideas*, y en las paredes de vasos sanguíneos cerebrales (*angiopatía amiloidea*) (Alves et al. 2012). Estos cúmulos amiloideos desencadenan una respuesta neurotóxica que involucra la agregación intracelular de proteínas Tau en forma de *ovillos neurofibrilares*, lo que lleva a la disfunción y muerte neuronal (Alves et al. 2012). La proteína Tau generalmente está involucrada en el ensamblaje y estabilidad

de microtúbulos dentro de la neurona, pero en la enfermedad de Alzheimer, Tau se hiperfosforila lo que lleva a que se desarticule de los microtúbulos y se agregue en forma de ovillos neurofibrilares intracelulares (Alves et al. 2012). No se han encontrado mutaciones en la proteína Tau en la enfermedad de Alzheimer, lo que apoya la hipótesis que los agregados de esta proteína son una respuesta secundaria a la acumulación de β -amiloide (Querfurth y LaFerla, 2010). La severidad de la demencia presentada por pacientes con Alzheimer tiene una correlación directa con la cantidad y densidad de ovillos neurofibrilares en el sistema nervioso (Alves et al. 2012).

La disfunción y muerte celular asociada a la enfermedad de Alzheimer se puede valorar al medir el grosor cortical de las personas afectadas (Lerch, Pruessner, Zijdenbos, Hampel, Teipel y Evans, 2005). En un estudio realizado con resonancia magnética cerebral, Lerch et al., demostraron una disminución en el grosor cortical en las regiones orbitofrontal, parietal, y en particular en la región medial de los lóbulos temporales, en específico en el giro parahipocampal, lugar donde se encuentra la corteza entorrinal (2008). La corteza entorrinal es uno de los sitios afectados más temprano y más extensamente por ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer (Morrison y Hof, 1997). Este sitio es de crucial importancia para la función de la memoria, ya que conecta la corteza cerebral y las áreas de asociación con el hipocampo (Morrison y Hof, 1997). Observar una disminución en el grosor de la corteza a este nivel es un reflejo macroscópico de los procesos microscópicos y celulares involucrados en la patogénesis del Alzheimer.

Los factores de riesgo asociados a la enfermedad de Alzheimer son múltiples. Estos incluyen: edad avanzada, historia familiar de la enfermedad, trauma encefálico, depresión, hipertensión, diabetes, el alelo $\epsilon 4$ del gen APOE, hipercolesterolemia, entre otros (Burns e Iliffe, 2009). Hasta el momento no existe una cura definitiva para el Alzheimer, sin embargo existen medicamentos que han demostrado cierta efectividad para mejorar los síntomas de la enfermedad. El daño ocasionado por el β -amiloide a nivel sináptico causa una alteración de la transmisión colinérgica y glutaminérgica inhibiendo la liberación de acetilcolina presináptica y a los receptores post-sinápticos de acetilcolina; además facilita la entrada de calcio a través de receptores de glutamato n-metyl-d-aspartato (NMDA) (Querfurth y LaFerla, 2010). Es por este motivo que inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezil, rivastigmina y galantamina, o antagonistas del receptor de glutamato n-metyl-d-aspartato (NMDA) como la memantina, han demostrado ligeras mejoras sintomáticas en pacientes con Alzheimer (Bird, 2012).

Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más común, después de la enfermedad de Alzheimer (Lai y Tsui, 2001). Hasta el momento no se conoce por completo cuál es la causa de la enfermedad, no obstante se han identificado factores de riesgo genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo de la misma (Wirdefelt, Adami, Cole, Trichopoulos y Mandel, 2011).

Los signos cardinales de la enfermedad son: temblor de reposo, rigidez durante movimientos pasivos, movimientos voluntarios de marcada lentitud (bradicinesia), e inestabilidad postural (Salgado, Williams, Kotian y Salgado, 2013).

Ciertas características hacen más probable el diagnóstico, por ejemplo que los síntomas comiencen de manera asimétrica en las extremidades y que haya una buena respuesta al tratamiento con levodopa (Pankratz, Wojcieszek y Foroud, 2009). Otras manifestaciones que se asocian a esta enfermedad son: cambios en la escritura (*micrografía*), anosmia (pérdida del sentido del olfato), e inestabilidad postural, la cual suele manifestarse en etapas más avanzadas de la enfermedad (Davie, 2008). La enfermedad de Parkinson también se acompaña de trastornos no motores. Entre estos se encuentran síntomas psiquiátricos (demencia, depresión, psicosis, ansiedad y apatía), repetidas caídas que pueden llevar a fracturas, inexpresividad en gestos faciales (facies de máscara), alteraciones del sueño, disfunción autonómica (en particular constipación, hipotensión, impotencia, y sudoración excesiva), y dolor (Clarke, 2007; Mizuno et al. 2008). El dolor en la enfermedad de Parkinson es de origen neuropático y es consecuencia de la degeneración de los sistemas de procesamiento del dolor a nivel central (Santos-García et al. 2010). Por lo tanto para el manejo del mismo, además de la terapia dopaminérgica se debe utilizar neuromoduladores como antidepresivos, antiepilépticos y analgésicos opioides (Santos-García et al. 2010). En general, los trastornos no motores asociados al Parkinson no cuentan aún con estrategias de manejo efectivas (Clarke, 2007).

La incidencia y prevalencia de la enfermedad de Parkinson, como del resto de enfermedades neurodegenerativas, aumenta de acuerdo a la edad (Lai y Tsui, 2001). En el año 2005 se estimó que a nivel mundial la población mayor a 50 años que padecía esta enfermedad se encontraba entre 4.1 y 4.6 millones de personas

(Wirdefelt et al. 2011). Los mismos investigadores predicen que para el año 2030, este número se duplique. Por otro lado, existen variantes de la enfermedad de Parkinson que se presentan más temprano y algunos investigadores utilizan la edad de aparición de síntomas para clasificar a esta patología. Si los síntomas aparecen antes de los 20 años se la denomina enfermedad de Parkinson de inicio juvenil; si aparecen antes de los 50 años se denomina de inicio temprano; y si se desarrollan pasados los 50 años se la conoce como de inicio tardío, siendo esta la forma más común de la enfermedad (Pankratz et al. 2009). La presentación de inicio temprano se considera en su mayoría hereditaria, mientras que la forma de inicio tardío, usualmente esporádica o idiopática (Pandey, 2012).

A nivel celular, la enfermedad de Parkinson se caracteriza por pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, y la presencia de cuerpos de inclusión intracelulares, conocidos como cuerpos de Lewy, en la sustancia nigra y también en otras regiones del cerebro (Mizuno et al. 2008). Esta distribución de daño no solamente en la sustancia nigra justifica la presencia de síntomas no motores en el Parkinson (Mizuno et al. 2008). Los síntomas motores de la enfermedad aparecen una vez que se ha dado una pérdida neuronal del 50-60% en la sustancia nigra (Wirdefelt et al. 2011). Estudios han demostrado un trastorno en el plegamiento de la α -sinucleína, una proteína de 140 aminoácidos que se expresa en todo el sistema nervioso central, sin embargo todavía no se comprende por completo cuál es su función específica en condiciones normales (Esteves, Arduíno, Silva, Oliveira y Cardoso, 2011). La α -sinucleína se ha involucrado en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, siendo un componente importante de los cuerpos de Lewy

encontrados en casos esporádicos y familiares de la enfermedad (Jain, Wood y Healy, 2005). El exceso de α -sinucleína causa neurotoxicidad y muerte celular al interferir con varios procesos vitales para el funcionamiento celular como son el transporte intracelular de membranas, la autofagia, la degradación de proteínas a través del proteosoma, y distintos procesos mitocondriales (Protter et al. 2012). De acuerdo a estos mismos autores la disfunción mitocondrial potencia la toxicidad causada por la α -sinucleína, la cual causa mayor disfunción mitocondrial, llevando a un ciclo de amplificación y perpetuación de daño neuronal (2012).

Al estudiar casos familiares de Parkinson, se han identificado mutaciones en otros genes (parkina, DJ-1, PINK 1, LRRK2, UCLH-1) involucrados en la génesis de esta enfermedad (Pankratz et al. 2009). Estas mutaciones han demostrado causar alteraciones en la función del proteosoma o inducir estrés oxidativo y disfunción mitocondrial (Jain et al. 2005), mecanismos que potenciarían el ciclo vicioso ya explicado entre la α -sinucleína y la disfunción mitocondrial. La α -sinucleína causa daño mitocondrial a través de distintos mecanismos. Se ha visto que esta proteína se une a la membrana mitocondrial y es translocada activamente hacia el interior de las mitocondrias donde interrumpe con los procesos de fosforilación oxidativa, aumentando el estrés oxidativo, crea alteraciones en las membranas mitocondriales, inhibe la fusión y el transporte mitocondrial, induce su fragmentación, y altera los procesos de distribución y desecho de mitocondrias (Protter et al. 2012). Se especula que la investigación centrada en los procesos moleculares causantes de la enfermedad de Parkinson pueda, en un futuro desarrollar acciones terapéuticas que prevengan, detengan e incluso curen definitivamente esta patología (Jain et al. 2005).

Se han estudiado múltiples factores ambientales y su relación con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (Lai y Tsui, 2001). Está demostrado que este trastorno es más común en hombres que en mujeres, y se ha encontrado que el tabaquismo y el consumo de café son protectivos en relación a esta enfermedad (Wirdefelt et al. 2011). Asimismo, vivir en áreas rurales y la exposición a pesticidas aumentan el riesgo de desarrollar la patología (Davie, 2008). Evidencia limitada demuestra una asociación positiva entre el consumo de productos lácteos y el desarrollo de la enfermedad, mientras que el consumo de antioxidantes presenta una asociación negativa (Wirdefelt et al. 2011). Otros factores de riesgo ambientales han sido estudiados, como la exposición a metales pesados, solventes orgánicos y campos magnéticos, pero la evidencia hasta el momento es insuficiente para determinar las consecuencias de estas exposiciones (Wirdefelt et al. 2011).

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson hoy se centra en suplir la deficiencia de dopamina en el sistema nervioso central (Pankratz et al. 2009). El medicamento más utilizado es la levodopa (L-dopa), un precursor de la dopamina, combinado con carbidopa, un inhibidor de la de la descarboxilasa periférica que evita la acción de la L-dopa fuera del sistema nervioso (Pankratz et al. 2009; Pandey, 2012). También se utilizan agonistas de la dopamina (bromocriptina, cabergolina, pramipexole, entre otros), inhibidores de enzimas encargadas del metabolismo de la dopamina como la catecol-O-metiltransferasa –COMT – (entacapone, tolcapone) o la monoaminoxidasa B –MAO B- (rasagilina, selegilina), que aumentan su concentración en el sistema nervioso (Pankratz et al. 2009). Por último, algunos pacientes también han demostrado mejoría con procedimientos invasivos como

palidotomía o estimulación cerebral eléctrica profunda de núcleos subtalámicos (Pankratz et al. 2009). Estas intervenciones han logrado un aumento en la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Parkinson (Lai y Tsui, 2001).

Tabla 2: Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Contexto Clínico enfermedad de Parkinson	Medicamento	Dosis	Comentario
Sin deterioro funcional grave			
<60 años	1. Inhibidor MAO b	Selegilina: 10mg al día (máximo dos veces al día.	En pacientes jóvenes se busca demorar en lo posible el inicio de tratamiento con levodopa debido a sus efectos adversos dependientes del tiempo. Se puede iniciar el tratamiento con agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la MAO b.
		Rasagilina: 0.5-1mg al día	
	1. Agonistas dopaminérgicos	Bromocriptina: inicio 1.25mg al día (máx. 100mg al día)	
		Pramipexol: inicio 0.375mg al día (máx. 4.5mg)	
Progreso de síntomas	2. Aumentar dosis de inhibidor MAO o agonista dopaminérgico.		
Continúa progreso de síntomas	3. Levodopa + inhibidor de descarboxilasa	Inicio una tableta cada 3-5 horas (máximo 8 tabletas al día) o desarrollo de efectos adversos motores	Se puede utilizar presentaciones de distinta concentración de levodopa/carbidopa (10/100mg, 25/100mg, 25/250mg)
>60 años o con marcado deterioro funcional	1. Levodopa + inhibidor de descarboxilasa	Iguales dosis a las mencionadas anteriormente	Al aparecer complicaciones motoras del tratamiento con levodopa, se busca reducir su dosis con el uso de fármacos coadyuvantes.
Progreso de síntomas	2. Aumentar dosis de levodopa		
Desarrollo de efectos adversos motores	3. Disminuir dosis de levodopa y asociar agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la MAO b / COMT		
Baja respuesta a fármacos	Considerar procedimientos invasivos (estimulación cerebral profunda, palidotomía)		

Realización de tabla basada en: Urrutia, Contreras, Caneo y Gonzáles Hernández, 2009; Provider Synergies L.L.C, 2010; Clarke, 2002.

Demencia con cuerpos de Lewy.

La demencia con cuerpos de Lewy es la segunda causa de demencia más común luego de la enfermedad de Alzheimer (Latoo y Jan, 2008). Esta enfermedad se caracteriza por presentar una demencia en la cual, a diferencia de la presentada en el Alzheimer (asociada a alteraciones principalmente en la memoria), es más notorio el deterioro en la atención y concentración, las alteraciones de comprensión visual-espacial, y los problemas en torno a funciones ejecutivas (Frank, 2003). Otros requisitos para el diagnóstico preciso de esta enfermedad son que las alteraciones cognitivas presenten un patrón fluctuante (incluso en cuestión de horas), que existan alucinaciones visuales recurrentes y que se presente parkinsonismo al menos un año posterior a la aparición del resto de síntomas (Neef y Walling 2006). En la demencia con cuerpos de Lewy, los síntomas de parkinsonismo incluyen rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural, y trastornos autonómicos; sin embargo el temblor es menos común que en la enfermedad de Parkinson (Frank, 2003). El temblor presentado en la demencia con cuerpos de Lewy a diferencia del temblor de reposo del Parkinson, tiende a ser más simétrico y es un temblor postural o de acción (Boeve, 2005). Existen tres otras características que son consideradas altamente sugestivas de la enfermedad: alteraciones del comportamiento durante el sueño REM (movimientos oculares rápidos, REM por sus siglas en inglés), una gran sensibilidad a los neurolépticos, y evidencia en PET (tomografía por emisión de positrones) o SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotones individuales) de actividad dopaminérgica reducida en los ganglios basales (Mollenhauer, Förstl, Deuschl, Storch, Oertel y Trenkwalder, 2010).

La demencia con cuerpos de Lewy se presenta más comúnmente en personas con edad entre 50 y 83 años, y la edad de muerte se encuentra entre los 68 y 92 años (McKeith, 2002). Esta patología representa hasta un 20% de todos los casos de demencia (Frank, 2003), y se ha observado una presencia ligeramente mayor en el género masculino (McKeith, 2002). Hasta la fecha, el único factor de riesgo identificado para el desarrollo de la demencia con cuerpos de Lewy es una historia familiar positiva de la condición (Auning, Rongve y Aarsland, 2012). Existen escasos estudios que investigan la prevalencia e incidencia de la demencia con cuerpos de Lewy a nivel poblacional, a pesar de esto se estima que el 1% de la población mayor a 65 años puede verse afectada por esta enfermedad, y que la incidencia de la misma se encuentra entre 0.7 a 1.4 casos nuevos por cada 1.000 personas por año (Auning et al. 2012).

La similitud entre la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson va más allá del curso clínico de estos trastornos. Ambos trastornos se caracterizan por la presencia de cuerpos de Lewy en el sistema nervioso central, sin embargo su distribución varía (McKeith, 2002). En la demencia con cuerpos de Lewy las inclusiones intracelulares se distribuyen en el tallo cerebral, en el sistema límbico, la corteza cerebral, pero también en el sistema nervioso periférico y autonómico (Zupancic, Mahajan y Handa, 2011). De acuerdo a los mismos autores esta distribución pudiera explicar los síntomas motores (tallo cerebral), psiquiátricos (sistema límbico y corteza cerebral), y autonómicos de la demencia con cuerpos de Lewy (2011). Los agregados de α -sinucleína plegada anormalmente forman parte de

la composición de los cuerpos de Lewy en ambas patologías (Mollenhauer et al. 2010).

Además de compartir similitudes con la enfermedad de Parkinson, los hallazgos neuropatológicos encontrados en cerebros de pacientes con demencia con cuerpos de Lewy también se asemejan a cambios encontrados en la enfermedad de Alzheimer (Neef y Walling, 2006). En específico se ha encontrado presencia de placas amiloideas en el sistema nervioso de los pacientes afectados por demencia con cuerpos de Lewy (Neef y Walling, 2006). Por otro lado, existe una limitada expresión del otro componente patológico de la enfermedad de Alzheimer: los ovillos neurofibrilares compuestos por la proteína Tau (McKeith, 2002). La demencia con cuerpo de Lewy también se caracteriza por deficiencias tanto en la transmisión dopaminérgica como colinérgica (Zupancic et al. 2011). Debido a estas particularidades, se cataloga a la demencia de cuerpos de Lewy como: “una enfermedad que clínica, patológica, y bioquímicamente se encuentra en el medio de un espectro entre la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer” (Neef y Walling, 2006, p. 1225).

Hasta el momento no existe un tratamiento definitivo para la demencia con cuerpos de Lewy, la terapéutica debe ser enfocada a controlar los síntomas de la enfermedad (Boeve, 2005). La Tabla 3 presenta un resumen del tratamiento sintomático para la demencia con cuerpos de Lewy. Se debe dar prioridad al tratamiento de los síntomas que causan más distrés al paciente (motores, cognitivos, psiquiátricos, o autonómicos), ya que el tratamiento de un grupo de síntomas puede acarrear empeoramiento en otro (Neef y Walling, 2006). Para el tratamiento de los

síntomas motores en esta patología se recomienda el uso de levodopa (Mollenhauer et al. 2011), pero se debe tener en cuenta que la efectividad del mismo es menor que en la enfermedad de Parkinson (Zupancic et al. 2011), y puede exacerbar los síntomas psicóticos (McKeith, 2002). Para el tratamiento de los síntomas psiquiátricos se deben evitar los neurolépticos, en particular los antipsicóticos de primera generación (como haloperidol, clorpromazina), ya que estos pueden desencadenar o exacerbar el parkinsonismo asociado a la enfermedad y duplicar o incluso triplicar la mortalidad de estos pacientes (Neef y Walling, 2006). Para los síntomas cognitivos y psicóticos se recomienda el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezil, la rivastigmina y la galantamina (Boeve, 2005). Para los trastornos del sueño REM se recomienda dosis bajas de clonazepam, y si existieran síntomas depresivos o ansiosos se recomienda el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI's por sus siglas en inglés) (Lato y Jan, 2008). Hasta el momento no se cuenta con un tratamiento que detenga el proceso fisiopatológico asociado a la agregación anormal de α -sinucleína (Boeve, 2005), no obstante los avances científicos y la mejor comprensión molecular y genética de estas patologías son prometedores para el futuro desarrollo de tratamientos que puedan modificar el curso de este grupo de enfermedades.

Tabla 3: Tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy.

Clínica	Clase de Fármaco	Dosis	Comentario
Síntomas cognitivos (Delirio/demencia) y alucinaciones visuales	Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezil: inicio 5mg al día (dosis máxima 10mg al día)	Debido a la alta sensibilidad a los efectos adversos de los neurolépticos, se recomienda el uso de inhibidores de la colinesterasa como primera línea de tratamiento para síntomas neuropsiquiátricos.
		Rivastigmina: inicio 1.5 mg dos veces al día, aumento dosis 1.5 mg cada dos semanas hasta máximo 6 mg dos veces al día.	
Síntomas extrapiramidales (parkinsonismo)	Levodopa + inhibidor de descarboxilasa	Tabletas de 10/100mg, utilizar la menor dosis posible que alivie los síntomas	Se debe utilizar dosis bajas ya que la levodopa puede inducir o exacerbar síntomas psiquiátricos.
Alucinaciones visuales	Antipsicóticos atípicos	Quetiapina: 12.5-25mg a la hora de dormir.	Evitar antipsicóticos de primera generación, utilizar dosis bajas ya que los antipsicóticos pueden empeorar los síntomas extrapiramidales
		Olanzapina: 5-10 mg al día.	
		Clozapina: 6.25-12.5mg a la hora de dormir (máximo	
Trastornos del sueño REM	Benzodiacepinas (bajas dosis)	Clonazepam: 0.25 mg a la hora de dormir.	

Realización de la tabla basada en: Macijauskiene y Lesauskaite, 2012; Mosimann y McKeith, 2003; Overshott y Burns, 2005.

Síndromes Parkinson Plus.

Los síndromes considerados como *Parkinson Plus* son un grupo de trastornos neurodegenerativos que si bien cuentan con algunas similitudes con la enfermedad de Parkinson, también cuentan con características clínicas y patológicas particulares, y en general, una mala respuesta a la levodopa y mal pronóstico (Gross, 2011). Entre este grupo de desórdenes, los más comunes y sobre los que se ha investigado más en los últimos 30 años son: la atrofia multisistémica, la parálisis supranuclear progresiva, y la degeneración corticobasal (Mitra, Gangopadhaya, Das, 2003).

Atrofia multisistémica.

La atrofia multisistémica (AMS) se manifiesta con síntomas de Parkinsonismo, ataxia, y distintos grados de disfunción autonómica (Burns y Jaros, 2001). Se conocen dos formas clínicas de la enfermedad: una con predominio de síntomas cerebelosos, (AMS-C), antes conocida como degeneración olivo-ponto-cerebelosa; mientras que la otra se caracteriza por un predominio de síntomas de parkinsonismo (AMS-P), antes conocida como degeneración estriato-nígrica (Burns y Jaros, 2001). Los síntomas de disfunción cerebelosa incluyen ataxia de la marcha o miembros, disartria, disfunción oculomotora (Andrade Bezerra de Mello, Ferreira, Dias da Costa, Rosas y Quinaz, 2010). El parkinsonismo en esta enfermedad se caracteriza por acinesia, rigidez, e inestabilidad postural (Ubhi, Low y Masliah, 2011). Los síntomas de disfunción autonómica eventualmente se manifiestan en ambos subtipos de la enfermedad y se caracterizan por disfunción urogenital (disfunción eréctil, retención o incontinencia urinaria), gastrointestinal (constipación), o cardiovascular (hipotensión ortostática) (Wenning, Ben-Shlomo, Hughes, Daniel, Lees y Quinn, 2000; Ubhi et al. 2011). No existe un tratamiento definitivo para esta enfermedad, por lo tanto la terapéutica se enfoca en brindar alivio sintomático de los síntomas autonómicos (Ubhi et al. 2011) ya que como se mencionó anteriormente los síntomas de parkinsonismo tienen baja respuesta a la levodopa (Burns y Jaros, 2001).

La atrofia multisistémica tiene una incidencia mundial de 0.6 casos por 100.000 personas por año en la población general, y de 3 casos por 100.000 personas al año en la población mayor a 50 años (Ubhi et al. 2011). La prevalencia en los Estados Unidos ha sido definida entre 1.9 y 4.9 casos por 100.000 personas

(Novak, Williams, Ravin, Zurkiya, Abdujalil y Novak, 2012). Estudios han observado una edad promedio de aparición de 60 años, y una duración promedio de la enfermedad de 7 -9 años entre el desarrollo de síntomas y la muerte (Ubhi et al. 2011).

En cuanto a la anatomía patológica de la enfermedad, se observa una pérdida neuronal en los ganglios basales, cerebelo, puente, núcleos olivares inferiores del bulbo raquídeo, y en la médula espinal (Ubhi et al. 2011). A nivel celular, la atrofia multisistémica se caracteriza por la agregación anormal de α -sinucleína en los oligodendrocitos, en forma de cuerpos de inclusión citoplasmáticos (Stemberger, Scholz, Singleton y Wenning, 2011). Los oligodendrocitos son las células del sistema nervioso central encargadas de producir mielina (Ubhi et al. 2011). Posteriormente se encontraron también estos mismos cuerpos de inclusión a nivel nuclear en las células de la neuroglia, y en neuronas a nivel citoplasmático y nuclear (Burn y Jaros 2001). No se conoce con certeza el mecanismo a través del cual estas inclusiones causan disfunción celular pero se cree que a nivel de los oligodendrocitos alteran el transporte de vesículas y el funcionamiento mitocondrial, llevando a trastornos del proceso de mielinización y la menor expresión de factores tróficos determinantes para la homeostasis neuronal (Burns y Jaros, 2001).

Parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal.

La parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal son dos síndromes clínicos distintos que comparten como característica central síntomas de parkinsonismo, además ambas presentan como mecanismo neuropatogénico la agregación anormal de la proteína Tau fosforilada (Kurata et al. 2011). La

sintomatología principal de la parálisis supranuclear progresiva incluye inestabilidad postural temprana, trastornos de la marcha, rigidez axial con tendencia a caer hacia atrás (a diferencia del Parkinson, en la cual la rigidez es más común en las extremidades), expresión facial tensa, distinto grado de parálisis de la mirada vertical, disartria (trastornos en la fonación de las palabras), y bradicinesia leve y simétrica de las extremidades (en el Parkinson esta es marcada y asimétrica) (Morris, Wood, y Lees, 1999). En cuanto a los síntomas cognitivos en esta patología, son típicamente asociados a trastornos de las funciones ejecutivas y presentan humor pseudobulbar, caracterizado por llanto y risas exageradas o sin provocación (Williams, 2006).

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es un trastorno neurodegenerativo común, siendo su incidencia aproximadamente de 5 casos por cada 100.000 personas (Williams, 2006). Los cambios patológicos observados en la PSP son abundantes ovillos neurofibrilares de proteína tau en las neuronas, astrocitos, y oligodendrocitos distribuidos en el globo pálido, subtálamo, sustancia nigra, puente, y en otras áreas corticales (Williams, 2006). La característica patológica que diferencia a la PSP del resto de tauopatías son los astrocitos en forma de estrella, con presencia de proyecciones similares a bucles (Wakabayashi y Takahashi, 2004). Se ha reportado una demora diagnóstica para la PSP de aproximadamente 3.6 a 4.9 años (Ludolph et al. 2009). No se cuenta con un tratamiento definitivo para la PSP y estudios no han demostrado evidencia suficiente para emitir recomendaciones sobre fármacos utilizados para el tratamiento sintomático (Barsottini, Felício, Aquino y Pedroso, 2010).

La degeneración corticobasal es también una enfermedad asociada a trastornos en la proteína tau y agregación de la misma en neuronas, astrocitos, y oligodendrocitos (Armstrong y Lang, 2011). Las manifestaciones clínicas de la degeneración corticobasal incluyen rigidez asimétrica progresiva, distonía de las extremidades, apraxia, temblor postural o de acción, mioclonías focales reflejas y disfunción cortical y extrapiramidal (Kurata et al. 2011; Ludolph et al. 2009). Los signos corticales manifestados son alteraciones sensoriales, demencia, trastornos del lenguaje, y *sensación de extremidad ajena* (Ludolph et al. 2009). El síntoma de la *extremidad ajena*, se presenta hasta en un 50% de los casos y se refiere a la sensación que una extremidad se comporta de manera autónoma y poco colaboradora con las intenciones del paciente (Mastrolilli et al. 2011). El deterioro cognitivo asociado a esta patología se presenta con demencia, en particular alteraciones en el lenguaje, las funciones ejecutivas y la comprensión visual-espacial (Armstrong y Lang, 2011). Es más común que se presente desde los sesenta años y ha demostrado ser ligeramente más común en las mujeres (Mastrolilli et al. 2011). El tiempo de duración de la enfermedad desde la aparición de los síntomas hasta la muerte es aproximadamente 10 años (Williams, 2006).

Los hallazgos patológicos encontrados más consistentemente en la degeneración corticobasal son la atrofia a nivel de la sustancia nigra, cuerpo estriado, tálamo, los colículos, los núcleos rojos, dentado, y olivares inferiores (Bak, Crawford, Hearn, Mathuranath y Hodges, 2005). También se describe atrofia cortical asimétrica, en particular en la región posterior de la corteza frontal y en las regiones motoras y sensitivas de la corteza parietal (Mastrolilli et al. 2011). A nivel celular hay varias

neuronas característicamente hinchadas, con inclusiones citoplasmáticas de proteína tau, ovillos neurofibrilares, pero la lesión que diferencia la degeneración corticobasal del resto de tauopatías es la presencia de *placas astrocíticas*, estas constan de acumulaciones de tau en los procesos distales de los astrocitos (Wakabayashi y Takahashi, 2004; Armstrong y Lang, 2011). Un problema al momento del diagnóstico de esta enfermedad es que la correlación entre los hallazgos clínicos y patológicos es variable, los diagnósticos clínicos de la enfermedad han reportado hasta un 50% de error al compararlos con los hallazgos post mortem, lo que ha llevado al desarrollo del concepto de *síndrome corticobasal* para diferenciarlo del diagnóstico patológico de *degeneración corticobasal* (Lee et al. 2011).

Al momento no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, y debido al carácter multisistémico de la sintomatología de esta enfermedad, el tratamiento sintomático es poco efectivo, además no se han realizado estudios que validen el uso de fármacos específicos (Armstrong y Lang, 2011). El comprender de mejor manera los mecanismos patogénicos de las tauopatías puede llevar al desarrollo de estrategias terapéuticas que modifiquen el curso de estas enfermedades (Armstrong y Lang, 2011).

Enfermedad de Pick y demencia frontotemporal.

La demencia frontotemporal incluye un conjunto de síndromes caracterizados por atrofia en los lóbulos frontales y temporales del cerebro (Leyton y Hodges, 2010). Las particularidades que comparten estas patologías son: alteraciones en el lenguaje, alteraciones cognitivas, y alteraciones del comportamiento (Grossman, 2002). En general se estima que la demencia frontotemporal es responsable de

alrededor del 20% de las demencias de inicio presenil (Weder, Aziz, Wilkins y Tampi, 2007). Se estima que su prevalencia en el grupo poblacional entre 45 y 64 años de edad es de 15 casos por 100.000 personas (Leyton y Hodges, 2010). Su incidencia en personas entre 40 y 49 años es de 2.2 casos por 100.000 personas cada año, y va aumentando cada década hasta ser 8.9 casos por 100.000 personas al año para personas mayores de 60-69 años, siendo los 58 años la edad promedio de aparición de la sintomatología (Weder et al. 2007).

Históricamente se conocía a la demencia frontotemporal como enfermedad de Pick, y a las inclusiones celulares de tau encontradas a nivel histopatológico como cuerpos de Pick, sin embargo debido a que existen diversas manifestaciones clínicas y patológicas de esta enfermedad, este término ha caído en desuso (Grossman, 2002). Clínicamente se han diferenciado tres variantes de demencia frontotemporal: la afasia progresiva no fluente, la demencia semántica, y la demencia frontotemporal de predominio frontal (Weder et al. 2007). La afasia progresiva no fluente consta de un trastorno del lenguaje expresivo; en particular, los pacientes presentan dificultad para encontrar las palabras que desean utilizar, pero conservan la comprensión de palabras individuales (Weder et al. 2007). El lenguaje se vuelve dificultoso, entrecortado y no sigue las reglas gramaticales (utilizando inadecuadamente artículos, preposiciones, conjugaciones verbales), mientras que los trastornos del comportamiento se ven generalmente en etapas avanzadas (Grossman, 2002; Leyton y Hodges, 2010). Esta variante se asocia con atrofia asimétrica del hemisferio derecho (Weder et al. 2007).

La segunda variante de la demencia frontotemporal es la demencia semántica, caracterizada por una pérdida de la comprensión de palabras individuales. Se presenta una reducción gradual del vocabulario, utilizando términos generales, no obstante se mantiene la fluidez del lenguaje (Leyton y Hodges, 2010). Además estos pacientes presentan incapacidad para nombrar objetos (anomia), no reconocen el significado de caras (prosopagnosia) ni otros estímulos sensitivos, lo que sugiere que más que un trastorno del lenguaje, se trata de un trastorno en el cual se pierde la capacidad de comprender el *concepto* detrás de las palabras, objetos, personas o sonidos, más aún, no reconocen las alteraciones por las que atraviesan como anormales (anosognosia) (Weder et al. 2007). Este aspecto de la memoria se conoce como memoria semántica (Leyton y Hodges, 2010), de ahí el nombre de esta variante de la demencia frontotemporal. Estas alteraciones llevan a que los pacientes afectados presenten un discurso fluido pero carente de significado y se ha reportado también dificultades en la lectura y escritura (Grossman, 2002).

La tercera forma de demencia frontotemporal se conoce como variante de predominio frontal o de comportamiento (Leyton y Hodges, 2010). Esta se caracteriza por la presencia de síntomas neuropsiquiátricos desde temprano en el curso de la enfermedad, presentándose cambios cognitivos en etapas más avanzadas (Leyton y Hodges, 2010). Estos pacientes manifiestan desinhibición, mal control de los impulsos (glotonería, violencia), comportamientos compulsivos y antisociales (Weder et al. 2007). Leyton y Hodges clasifican estos síntomas como *positivos*, siendo altamente sugestivos del diagnóstico de demencia frontotemporal (2010). Los síntomas *negativos* son menos específicos para demencia frontotemporal e incluyen

apatía, inercia, pérdida de interés en actividades, disminución del habla y descuido de la higiene (Leyton y Hodges, 2010). Los síntomas cognitivos demuestran trastornos en la función ejecutiva, manifestándose como rigidez mental, pobre nivel de abstracción, planificación y organización (Weder et al. 2007).

Existen diversas manifestaciones patológicas asociadas a la demencia frontotemporal (Grossman, 2002), sin embargo todas muestran un patrón general de atrofia en la corteza prefrontal y temporal anterior (Weder et al. 2007). Estas se clasifican de acuerdo a la tinción inmunohistoquímica de inclusiones intraneuronales en tres categorías: inclusiones positivas para tau, inclusiones negativas para tau y positivas para ubiquitina (hallazgo patológico más común), y las que no demuestran un patrón específico de tinción (Leyton y Hodges, 2010). Recientemente se ha identificado a TDP-43 como la proteína marcada como tau negativa-ubiquitina positiva, esta proteína se ha involucrado también en casos de enfermedad de neurona motora (Leyton y Hodges, 2010). Estudios que buscan identificar correlación clínico-patológica han demostrado que casos de demencia semántica se asocian más comúnmente a inclusiones de TDP-43, la afasia progresiva no fluente se asocia con inclusiones de tau, y la variante de predominio de comportamiento no se ha asociado a un patrón de inclusión en particular (Leyton y Hodges, 2010).

La terapéutica de la demencia frontotemporal se centra en reducir la severidad de los síntomas presentados por los pacientes. Se han utilizado inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y agonistas dopaminérgicos para los trastornos de comportamiento con relativo éxito, neurolépticos para los síntomas psicóticos, e inhibidores de la acetilcolinesterasa para los síntomas cognitivos (Weder

et al. 2007). Con la mejor comprensión de los mecanismos de agregación intraneuronal de la proteína tau y TDP-43, se espera poder desarrollar biomarcadores y tratamientos específicos para cada subtipo de esta enfermedad (Leyton y Hodges, 2010).

Esclerosis lateral amiotrófica.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por afectar a las neuronas motoras en la corteza cerebral, tallo encefálico y médula espinal (Eisen, 2002). La consecuencia de esta disfunción es la debilidad y atrofia progresiva de los músculos inervados por estas neuronas, lo que lleva irremediablemente a la muerte por compromiso de los músculos de la respiración (Coppedè, 2011). A nivel mundial se estima una incidencia de 1-3 casos por 100.000 personas al año, siendo la edad promedio de inicio de los síntomas entre los 50 y 60 años (Coppedè, 2011). La prevalencia es de 4-7 casos por 100.000 personas (Eisen, 2002), siendo esta tan cercana a la incidencia debido a que en general la enfermedad dura entre 2 y 5 años hasta causar la muerte (Kinsley y Siddique, 2012). El 90% de los casos de ELA son esporádicos, mientras que un 10% reportan historia familiar de la enfermedad (Kinsley y Siddique, 2012).

La sintomatología clínica observada en la esclerosis lateral amiotrófica responde a la disfunción de neuronas motoras superiores e inferiores. Las neuronas motoras superiores llevan información de la corteza motora o del tallo cerebral y se comunican con las neuronas motoras inferiores que nacen del tallo cerebral o la médula espinal e inervan al músculo estriado de las extremidades (Pratt, Getzoff y Perry, 2012). Los síntomas de disfunción de neurona motora superior son rigidez,

hiperreflexia, signo de Babinski, y debilidad; los síntomas de disfunción de neurona motora inferior son debilidad, atrofia de los músculos, hiporreflexia, fasciculaciones musculares y calambres (Kinsley y Siddique, 2012). Existen variantes de la enfermedad que afectan exclusivamente a neuronas motoras superiores (esclerosis lateral primaria) o inferiores (atrofia muscular progresiva) (Rowland y Shneider, 2001).

La mayoría de casos de ELA se presentan con afectación en las extremidades (un 75%), mientras que el 25% restante de casos presentan desde el inicio síntomas en músculos inervados por neuronas motoras bulbares (músculos faciales, de la boca, mandíbula y lengua) (Pratt et al. 2012). Esta disfunción causa disartria y disfagia, pero también se ha asociado labilidad emocional (humor pseudobulbar) (Kinsley y Siddique, 2012). Esta presentación se conoce como parálisis bulbar progresiva, se asocia a un peor pronóstico y es más común en pacientes ancianos y mujeres (Pratt et al. 2012). Sin importar la forma de presentación, con el progreso de la enfermedad todos los pacientes presentan tanto sintomatología en las extremidades como sintomatología bulbar (Pratt et al. 2012). Generalmente se ha considerado que los pacientes con ELA no presentan sintomatología sensitiva, oculomotora, autonómica ni cognitiva, sin embargo existen reportes de casos en los cuales estos síntomas han sido observados (Eisen, 2002). Se sabe que un 5% de los pacientes con diagnóstico de ELA también cumplen criterios diagnósticos para demencia frontotemporal, y un 30-50% tienen alteraciones leves en la función ejecutiva (Kinsley y Siddique, 2012)

A nivel patológico, la esclerosis lateral amiotrófica se caracteriza por atrofia neuronal e inclusiones citoplasmáticas en neuronas motoras del cerebro y médula espinal (Pratt et al. 2012). En la médula espinal se observa atrofia y posterior gliosis en las columnas laterales de la vía corticoespinal, de ahí el nombre *esclerosis lateral* (Rowland y Shneider, 2001). Las inclusiones son de dos tipos: (1) pequeños cuerpos de Bunina, compuestos por cistatina C y transferrina y (2), cuerpos de inclusión hialinos similares a cuerpos de Lewy, compuestos por agregados de la proteína superóxido dismutasa de cobre y zinc, producto de una mutación en el gen SOD-1, implicado en casos esporádicos y familiares de ELA (Pratt et al. 2012). Se han descrito mutaciones en genes que codifican otras proteínas (TDP-43, FUS, optineurina, angiogenina, ubiquilina-2) observadas en inclusiones citoplasmáticas en distintas concentraciones de acuerdo al subtipo de la enfermedad (Pratt et al. 2012). Otros procesos implicados en el desarrollo de esta enfermedad a nivel neuronal son la excitotoxicidad mediada por glutamato, aumento de la apoptosis, trastornos en el transporte axonal, disfunción citoesquelética y mitocondrial (Pratt et al. 2012).

Las mutaciones en los genes mencionados anteriormente son factores de riesgo genético para el desarrollo de ELA, sin embargo también se han descrito factores de riesgo ambientales para el desarrollo de esta condición. Entre estos factores de riesgo constan la exposición a pesticidas, metales pesados (en particular plomo y mercurio), el ejercicio excesivo, tabaquismo, trauma craneal y la exposición a campos electromagnéticos (Coppedè, 2011). Factores asociados a un peor pronóstico son: edad avanzada, presentación de tipo bulbar, asociación a demencia frontotemporal y un bajo índice de masa corporal (Beghi et al. 2011).

El riluzol es el único medicamento aprobado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (Pratt et al. 2012). Este medicamento contrarresta la excitotoxicidad asociada al glutamato y estudios han demostrado que es seguro, pero el aumento de la supervivencia es de tan solo dos meses (Beghi et al. 2011). Para aliviar los síntomas se han utilizado antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos que ayudan al manejo de secreciones, antidepresivos para la labilidad emocional, baclofeno y benzodiacepinas para disminuir la espasticidad y los calambres (Kinsley y Siddique, 2012). Las investigaciones al momento están enfocadas en el desarrollo de biomarcadores para diagnóstico temprano de la ELA y estrategias para detener el implacable avance de esta enfermedad (Pratt et al. 2012).

Enfermedad de Huntington.

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo que se manifiesta principalmente por síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos (Roos, 2010). Presenta un patrón de herencia autosómico dominante y afecta a 5-10 personas de cada 100.000 (Schulte y Littleton, 2011; Roos, 2010). Sin embargo, se ha observado variabilidad geográfica, siendo este trastorno más común en la población general en Europa occidental y menos común países asiáticos y escandinavos (Warby, Graham y Hayden, 2010). En Latinoamérica se han descrito regiones de alta incidencia en Venezuela, cerca del Lago Maracaibo; y en Perú, en las regiones Cañete, Lima, y Cotahuasi, Arequipa (Torres, Cosentino y Mori, 2008). La edad promedio para el inicio de la enfermedad de Huntington es alrededor de los 35 años, y la misma lleva a la muerte a la persona afectada en 15-20 años (Schulte y Littleton, 2011).

Los síntomas motores presentes en esta enfermedad consisten de movimientos involuntarios breves, no repetitivos y sin periodicidad (Warby et al. 2010) que aparecen primero en regiones distales de las extremidades y gradualmente progresan hacia regiones proximales, axiales y faciales (Roos, 2010). Este patrón de movimientos se conoce como *corea* (derivado de la palabra griega para baile) y es común que los pacientes que presentan estos movimientos traten de incorporar un propósito a los mismos en afán de disimularlos, acción conocida como *paracinesia* (Paulson y Albin, 2011). Los trastornos en los movimientos oculares y la marcha son comunes (Warby et al. 2010). Conforme progresa la enfermedad se presenta disfagia, disartria (dificultad para articular palabras), y los movimientos coreicos poco a poco son reemplazados por bradicinesia, rigidez, y posturas distónicas, lo que eventualmente lleva al paciente a verse discapacitado y dependiente de terceras personas (Warby et al. 2010).

En la enfermedad de Huntington los síntomas cognitivos y psiquiátricos pueden aparecer incluso antes que los síntomas motores (Paulson y Albin, 2011). Los cambios cognitivos se presentan como alteraciones de la función ejecutiva, que progresan y se asocian a trastornos de atención, concentración y leve afectación de la memoria (Warby et al. 2010). Por otro lado, el síntoma psiquiátrico más común es la depresión aunque también se han reportado ansiedad, trastornos obsesivo compulsivos, apatía, irritabilidad y en etapas avanzadas, psicosis y esquizofrenia (Roos, 2010). Se han descrito otros síntomas no motores, cognitivos ni psiquiátricos como pérdida de peso no intencional, trastornos del sueño y del ciclo circadiano, y

disfunción autonómica que se manifiesta por ataques de sudoración profusa (Roos, 2010).

A nivel molecular, la enfermedad de Huntington se caracteriza por una expansión de tres nucleótidos (Citosina, Adenina y Guanina; CAG, codón que codifica el amino ácido glutamina) en el gen HTT del cromosoma cuatro (Roos, 2010). En genes normales, este codón (CAG) se repite menos de 26 veces, mientras que expansiones de más de 40 repeticiones se asocian con certeza a la enfermedad de Huntington (Warby et al. 2010). Se ha descrito una relación inversa entre la cantidad de repeticiones CAG y la edad de inicio de la enfermedad; más aún se ha descrito una variante juvenil de Huntington en menores de 20 años asociada a más de 55 repeticiones del codón CAG (Roos, 2010). La proteína codificada por el gen HTT es la huntingtina, y contiene una región rica en glutamina, conocida como región polyQ (Schulte y Littleton, 2011).

En el Huntington se ha visto que la huntingtina anormal muestra trastornos en su plegamiento y forma agregados dentro de las neuronas a una tasa directamente proporcional a la longitud de la región polyQ (Schulte y Littleton, 2011). Se desconoce cuál es mecanismo de toxicidad de estas inclusiones, ya que se observan en varias áreas del cerebro (Roos, 2010). No obstante, se ha observado mayor cantidad de las mismas en neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado, sitio característico de atrofia cerebral en la enfermedad de Huntington (Bano, Zanetti, Mende y Nicotera, 2011). Bano et al., han propuesto que la acumulación de estos agregados proteicos no puede ser contrarrestada por los mecanismos de

degradación proteica, lo que lleva a trastornos en la autofagia, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y mayor sensibilidad a excitotoxicidad (2011).

Al no disponer de terapéutica específica para detener a la enfermedad de Huntington, el tratamiento se centra en brindar soporte sintomático (Roos, 2010). Se ha utilizado antidepresivos con cierto éxito para el manejo de la depresión, comportamientos obsesivos compulsivos, agitación e irritabilidad; para los trastornos psicóticos se ha observado beneficio con el uso de antipsicóticos atípicos (Paulson y Albin, 2011). Los antipsicóticos atípicos, en particular la olanzapina, han demostrado un mejor manejo de la corea al bloquear receptores de dopamina (Roos, 2010), pero sus efectos adversos pueden empeorar otros síntomas de la enfermedad (Paulson y Albin, 2011). Con la mejor comprensión de los mecanismos moleculares de la disfunción neuronal en el Huntington se espera poder desarrollar medicamentos que eviten el daño neuronal progresivo e irreversible asociado a este trastorno (Bano et al. 2011).

Ataxias espinocerebelosas.

Las ataxias espinocerebelosas son un grupo amplio de patologías que han sido motivo de gran interés para estudios clínicos y genéticos. Gran parte de esta investigación se ha centrado en las ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante. Estas constituyen un grupo de alrededor de 30 enfermedades neurodegenerativas, caracterizadas por la degeneración del cerebelo y sus proyecciones aferentes y eferentes, aunque también se han visto involucrados los ganglios basales, núcleos del tallo encefálico, la médula espinal y el sistema nervioso periférico (Teive, 2009). Se estima que la prevalencia de estas patologías es de 2-3

casos por cada 100.000 personas, sin embargo la distribución de subtipos específicos varía en distintas regiones geográficas del mundo (Whaley, Fujioka y Wszolek, 2011). La edad de presentación de los síntomas varía entre los 30 y 50 años (Teive, 2009).

Los síntomas más comunes de estas patologías son la ataxia de la marcha y extremidades, disartria, temblor de intención y trastornos en los movimientos oculares (Paulson, 2009). Los trastornos de la marcha se caracterizan por una marcha de base amplia y problemas para girar al caminar (Paulson, 2009). Los trastornos oculares que se presentan con más frecuencia son: dificultad para enfocar en un objetivo, diplopía (visión doble), problemas en dirigir los movimientos rápidos de los ojos (movimientos sacádicos), y nistagmo (Paulson, 2009; Whaley et al. 2011). También se han asociado signos piramidales, demencia, trastornos de neurona motora, entre otros (Teive, 2009). El curso de estas enfermedades es progresivo, pero el pronóstico depende del subtipo específico (Paulson, 2009).

La patogénesis de estas enfermedades, al menos de los subtipos más comunes, tiene gran similitud con la patogénesis de la enfermedad de Huntington. Siete tipos específicos de ataxia espinocerebelosa han demostrado ser consecuencia de una expansión de la repetición CAG, cada una en su respectivo gen, resultando en proteínas ricas en residuos de glutamina (polyQ) (Teive, 2009). Se ha visto que estas proteínas anormales tienden a la agregación, forman inclusiones neuronales e inducen la disfunción y degeneración de grupos neuronales específicos para cada patología (Teive, 2009). De igual manera que en el Huntington, se ha observado que mientras mayor es el número de repeticiones CAG, la presentación es más temprana

y más severa (Paulson, 2009). Se ha visto también que el número de expansiones aumenta al ser heredada, empeorando el fenotipo en las siguientes generaciones, fenómeno conocido como *anticipación* (Paulson, 2009). Otros mecanismos genéticos menos comunes que presentan las ataxias espinocerebelosas son la expansión de repeticiones de nucleótidos en regiones no codificantes y mutaciones específicas en genes involucrados (deleciones, sustituciones, cambios en el marco de lectura, entre otras) (Teive, 2009; Paulson, 2009).

Un factor particularmente problemático para el diagnóstico específico de estas patologías es su gran heterogeneidad (Teive, 2009). Estas enfermedades presentan gran variabilidad fenotípica (clínica) para un mismo genotipo (causa genética), y a la vez un mismo fenotipo puede ser explicado por más de un genotipo específico (Teive, 2009). La única opción de tratamiento es el sintomático, para lo que se han utilizado baclofeno para la espasticidad; agonistas dopaminérgicos para la bradicinesia, temblor y distonía; acetazolamida y gabapentina para los síntomas cerebelosos; no obstante hacen falta estudios de mayor potencia que corroboren el beneficio de estos tratamientos (Brusse, Maat-Kievit y van Swieten, 2007). No se cuenta con un tratamiento específico para estas enfermedades, sin embargo su similitud etiopatogénica con la enfermedad de Huntington permite que los fármacos desarrollados e investigados para su tratamiento, sean también candidatos para el tratamiento de las ataxias espinocerebelosas (Paulson, 2009).

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Las enfermedades priónicas son trastornos neurodegenerativos progresivos, transmisibles y fatales (Imran y Mahmood, 2011). De estas el 5% se consideran

infecciosas, el 80% esporádicas, y el 10% heredadas (McKintosh, Tabrizi y Collinge, 2003). Se han descrito estos trastornos en humanos, ovejas, vacas, gatos y otros animales (Harris, 1999). Sin embargo el mecanismo patogénico observado en todos es el mismo: se da un cambio de conformación en la proteína priónica celular normal (PrP^{C}) y esta asume una nueva conformación, rica en hojas plegadas β , denominada PrP^{SC} (Safar, 2012). Esta proteína actúa sobre la PrP normal e induce el mismo cambio conformacional y multiplicando la presencia de PrP^{SC} , la misma que tiende a formar agregados insolubles en el sistema nervioso central (Safar, 2012). Es el primer trastorno descrito en el cual el mecanismo patogénico de una enfermedad involucra la autopropagación de un cambio conformacional a nivel proteico (Harris, 1999). Hasta el momento se han descrito siete enfermedades priónicas en los humanos (Imran y Mahmood, 2011).

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) es la prionopatía más común que afecta a los humanos (Zerr, 2013). Esta tiene cuatro maneras de presentarse en la población: esporádica, familiar, iatrogénica y una forma denominada *variante* de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Knight y Will, 2004). La enfermedad de CJ esporádica representa aproximadamente el 85% de los casos de CJ y tiene una incidencia a nivel mundial de 1-2 casos por 1 millón de habitantes (Imran y Mahmood, 2011). La edad más común para que aparezca esta enfermedad es entre los 55 y 75 años (Imran y Mahmood, 2011). Los síntomas más comunes de esta enfermedad son: demencia rápidamente progresiva, disfunción cerebelosa, mioclonías, alteraciones visuales, del lenguaje y de la marcha (Imran y Mahmood, 2011). También se han observado síntomas piramidales, extrapiramidales y en

etapas tardías un mutismo acinético (falta de respuesta a estímulos externos) (Kovacs y Budka, 2009). La duración promedio de la enfermedad es de 6 meses (Zerr, 2013).

Las formas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) iatrogénicas y variante de CJ se caracterizan por ser adquiridas (Chesebro, 2003). Estas también se han referido como *infecciosas* y reflejan la capacidad de *transmisibilidad* de los priones (McKintosh et al. 2003). La forma iatrogénica es contagiada a pacientes por uso de material quirúrgico con presencia de priones, injertos de duramadre o transplantes de cornea provenientes de donantes afectados, y de hormonas inyectables derivadas bancos de hipófisis cadavéricas, práctica discontinuada desde el desarrollo de hormonas recombinantes (Imran y Mahmood, 2011). Las formas de inoculación directa a nivel cerebral tienen un curso clínico similar a la enfermedad de CJ esporádica, pero con un período de incubación de hasta 18 años y una duración de la enfermedad de 18 meses en promedio (Imran y Mahmood, 2011). Por otro lado, en los métodos de incubación periféricos la clínica es dominada por un síndrome cerebeloso, la demencia es poco común y la muerte sobreviene en alrededor de un año (Knight y Will, 2004).

La enfermedad conocida como *variante de CJ* es causada por la ingestión de productos cárnicos procedentes de reses afectadas por la encefalopatía espongiforme bovina, una enfermedad priónica observada en las vacas (Colby y Prusiner, 2011). El curso clínico de esta patología se caracteriza principalmente por síntomas psiquiátricos tempranos, que pueden incluir agitación, agresión, ansiedad o depresión, aunque también se han observado delirio paranoide e insomnio (Imran y

Mahmood, 2011). Seis meses posterior al desarrollo de estos síntomas se presentan síntomas neurológicos como ataxia cerebelosa, deterioro cognitivo y movimientos involuntarios (Imran y Mahmood, 2011). La duración de la enfermedad en la variante de CJ es de alrededor de 14 meses, y la edad de muerte promedio de 29 años (Knight y Will, 2004). El hallazgo patológico característico de esta enfermedad es la deposición de proteína en forma de placas amiloideas rodeadas por lesiones espongiiformes que se conocen como placas floridas (Imran y Mahmood, 2011).

Mutaciones en el gen que codifica la proteína priónica (*PRNP*), localizado en el cromosoma 20 son responsables de la enfermedad de CJ familiar y otras formas menos comunes de enfermedades priónicas de origen genético (Knight y Will, 2004). En el caso de la enfermedad de CJ familiar, esta se asocia a expansiones de regiones repetitivas del gen (Colby y Prusiner, 2011), mecanismo similar al ya detallado en la enfermedad de Huntington. El curso clínico de la enfermedad es similar al descrito para la enfermedad de CJ esporádica, sin embargo se distingue por una edad de inicio más temprana y una mayor duración de la enfermedad (Knight y Will, 2004). Se han identificado agrupamientos geográficos para las mutaciones que causan la enfermedad de CJ familiar en Israel, Eslovaquia, Chile, Italia, España y Japón (Imran y Mahmood, 2011).

A nivel histopatológico las enfermedades priónicas se caracterizan por cambios espongiiformes, definidos por la presencia ocasional de vacuolas extracelulares confluentes, con distribución difusa o en pequeñas agrupaciones en regiones de contacto entre dendritas, axones y otras células cerebrales (Kovacs y Budka, 2009). No se conoce el mecanismo específico por el cual los priones causan

neurodegeneración, sin embargo se ha propuesto que interfieren con la transmisión eléctrica y de factores tróficos en la sinapsis, saturan mecanismos de degradación proteica, activan el complemento e interactúan con células de la neuroglía (Kovacs y Budka, 2009). Hasta el momento no se cuenta con un tratamiento para las enfermedades priónicas, no obstante se están estudiando varias moléculas (aniones polisulfatados, dextranos, tinción rojo Congo, oligonucleótidos y tetrapirroles) que bloquean la conversión de PrP normal a su forma patológica PrP^{Sc} (Colby y Prusiner, 2011). Como se ha mencionado a lo largo de esta revisión, las proteínas implicadas en la patogénesis de varias enfermedades neurodegenerativas presentan comportamiento similar a los priones, por lo tanto los avances en el tratamiento de las enfermedades priónicas pueden desencadenar grandes avances en la terapéutica de otros trastornos neurodegenerativos.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente proyecto utiliza un enfoque cuantitativo para responder a la pregunta de investigación. Se estructuró un estudio descriptivo, de corte transversal con el fin de identificar las enfermedades neurodegenerativas atendidas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en el período comprendido entre los años 2000 y 2012. Para conseguir este objetivo se obtuvo una base de datos de los egresos hospitalarios del servicio de *Neurología Clínica* que incluye datos del período ya mencionado. La base de datos, que cuenta con 6.626 entradas, fue generada en el departamento de estadística del mismo hospital. Cada entrada corresponde a una hospitalización en el servicio, no una historia clínica específica.

La familia de enfermedades neurodegenerativas consta de un grupo muy extenso y heterogéneo de patologías. En vista de esta particularidad, el estudio se enfocó en los trastornos neurodegenerativos más comunes, sobre los que se está realizando investigación a nivel mundial y que además presentan un mecanismo neuropatogénico similar. Este grupo incluye: la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson y sus síndromes asociados (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica y degeneración corticobasal), trastornos de neurona motora, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas.

Se realizó una revisión de la base de datos y se seleccionaron todas las entradas que especificaban cualquiera de estas patologías como diagnóstico primario o secundario. También se incluyeron entradas con términos más generales, que

abarcaban a las enfermedades descritas, por ejemplo enfermedad de neurona motora, demencia degenerativa, y degeneración del sistema nervioso central no especificada. Posteriormente se realizó una búsqueda con palabras clave que pueden estar asociadas a enfermedades neurodegenerativas como: degeneración cerebral o cerebelosa, atrofia, ataxia, demencia y parálisis. Dentro de las demencias se excluyeron aquellas secundarias a trastornos vasculares y metabólicos, y se clasificó a las restantes en tres grupos: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, y otras demencias. De la misma manera se excluyó el parkinsonismo secundario a drogas, eventos cerebrovasculares, trastornos metabólicos y neurocisticercosis. A las ataxias se las clasificó en dos grupos: ataxias espinocerebelosas *per se*, y *otras ataxias cerebelosas sin diagnóstico específico (SDE)*. En este grupo se incluyeron aquellas clasificadas como ataxias cerebelosas, que al momento del egreso no contaban con un diagnóstico etiológico específico. Utilizando estos parámetros se encontró 210 entradas con diagnósticos de enfermedades neurodegenerativas.

Para el grupo de 210 trastornos neurodegenerativos, se identificó el número de casos hospitalizados al año, el porcentaje que representan del total de pacientes hospitalizados en el servicio de neurología cada año y la distribución de pacientes de acuerdo a género y provincia de origen. Una vez obtenida esta información se procedió a buscar las enfermedades neurodegenerativas más comunes. Para cada una de éstas se calculó el porcentaje que representa del total de enfermedades neurodegenerativas hospitalizadas, datos acerca de la edad promedio de los afectados, la duración promedio de hospitalización, su distribución de acuerdo a género, grupos etarios y si hubo decesos durante el período de hospitalización. Los

casos en los que un paciente presentó un diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa como primario y secundario (4 casos), se clasificó al mismo de acuerdo al diagnóstico primario para evitar duplicidad de entradas.

Justificación de la metodología

Esta investigación tiene como objetivo identificar hasta qué punto las enfermedades neurodegenerativas fueron responsables de las hospitalizaciones en el servicio de neurología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en el período 2000-2012. La metodología desarrollada, descrita en el apartado anterior, permite encontrar una respuesta categórica a esta pregunta al contar con una base de datos que registra información acerca de cada hospitalización del periodo mencionado. El análisis de esta base de datos permite también detectar patrones de interés en el comportamiento de cada una de estas enfermedades .

Fuentes y recolección de datos

La base de datos utilizada para esta investigación fue recolectada como parte del proyecto de investigación sobre esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en el Ecuador. El proyecto *ELA-Ecuador*, encabezado por la Dra. Miriam Bucheli, fue presentado y aprobado por el Comité de Bioética de la USFQ, con el código de aprobación 2011-44. Se obtuvo una autorización de la Dra. Bucheli para utilizar la base de datos levantada para el proyecto *ELA-Ecuador*. El acceso a los datos generados en este proyecto se restringe al investigador principal. Para asegurar el anonimato de los participantes, durante el análisis el investigador asignará códigos como método de identificación personal.

La base de datos consta de 6.626 entradas, cada una correspondiente a una hospitalización en el servicio de neurología clínica del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Se cuenta con datos demográficos generales acerca de la población hospitalizada. La base de datos detalla la edad, género, parroquia y provincia de origen del paciente. También se especifica información con respecto a su estancia hospitalaria: el diagnóstico primario de hospitalización, diagnóstico secundario o comorbilidades, fecha y condición de egreso (vivo, fallece en las primeras 48 horas de hospitalización, fallece después de las primeras 48 horas de hospitalización), y el tiempo durante el cual el paciente estuvo hospitalizado.

El protocolo de esta investigación fue presentado al Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito, junto al formulario de no aplicación del consentimiento informado, quienes aprobaron el proyecto con el código **2013-37T**.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Resumen de resultados

De las 6.626 hospitalizaciones en el servicio de neurología clínica del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEE) en el período 2000-2012, un total de 210 correspondieron a enfermedades neurodegenerativas, 54.3% fueron hombres (n=114), y 45.7% fueron mujeres (n=96). Los pacientes hospitalizados presentaron un promedio de edad de 58.6 años de edad, siendo el 53.3% de los mismos mayores a los 60 años. El promedio anual de hospitalizaciones en el servicio de neurología en este período fue de 509.69. La Tabla 4 presenta esta información de acuerdo a cada año del período estudiado.

Tabla 4: Enfermedades neurodegenerativas y su distribución a lo largo del período estudiado.

Porcentaje de egresos de neurología clínica con diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa (ND)			
Año	Casos ND	Total egresos neurología	Enfermedades ND, % de atn al año
2000	11	421	2.61
2001	17	523	3.25
2002	14	602	2.33
2003	22	528	4.17
2004	16	545	2.94
2005	14	529	2.65
2006	9	559	1.61
2007	13	606	2.15
2008	13	586	2.22
2009	15	486	3.09
2010	21	466	4.51
2011	9	255	3.53
2012	36	520	6.92
Total período 2000-2012	210	6626	3.17
Promedio por año	16.15	509.69	

En la Tabla 4 también se puede identificar el porcentaje de la atención anual del servicio de neurología clínica que representan las enfermedades

neurodegenerativas. La porción resaltada de la tabla enfatiza el hecho que este porcentaje, a excepción del año 2011¹, ha ido en aumento desde el año 2005 hasta ser un 6.92% en el año 2012. El promedio observado para estas patologías fue de 16.15 casos al año y representaron 3.17% de todas las hospitalizaciones en el período estudiado.

Los casos atendidos en el HEE no corresponden todos a la provincia de Pichincha ya que el HEE es un hospital de tercer nivel, centro de referencia de la red de salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. La distribución de los casos en cuanto a su provincia de origen se resume en la Tabla 5.

Tabla 5: Distribución de casos enfermedades neurodegenerativas
de acuerdo a provincia de origen

Origen	No. Casos	%
Pichincha	139	66.2
Cotopaxi	9	4.3
Imbabura	9	4.3
Chimborazo	8	3.8
Esmeraldas	6	2.9
Tungurahua	6	2.9
Bolívar	5	2.4
Carchi	5	2.4
Santo Domingo	5	2.4
Loja	3	1.4
Los Ríos	3	1.4
Manabí	3	1.4
Napo	2	1.0
Orellana	2	1.0
Sucumbíos	2	1.0
El Oro	1	0.5
Galápagos	1	0.5
Pastaza	1	0.5
Total	210	100

El mayor número de casos fueron provenientes de Pichincha (66.2%), seguidos por las provincias de Cotopaxi, Imbabura (4.3% cada una) y Chimborazo (3.8%). Las provincias de la costa y oriente aportaron menor cantidad de casos que las provincias de la sierra, en particular sierra centro. De los 139 casos provenientes de Pichincha, 136 (97.8%) pertenecieron al cantón Quito, 2 al cantón Pedro Moncayo (1.4%) y 1 al cantón Cayambe (0.7%).

En total se presentaron siete defunciones dentro del servicio debido a enfermedades neurodegenerativas, dos dentro de las primeras

¹ En el año 2011 se realizó la remodelación del servicio de neurología clínica, lo que justifica el menor número de hospitalizaciones y casos reportados para ese año (MSP, 2011).

48 horas de hospitalización (28.6%), y cinco posterior a las 48 horas de hospitalización (71.4%). Esto representó menos del 1% del total de muertes de casos hospitalizados en el servicio (968). De estas defunciones tres fueron en pacientes con diagnóstico de enfermedad de neurona motora (ENM), tres con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y uno con diagnóstico de enfermedad de Parkinson.

Las enfermedades neurodegenerativas registradas en el período de estudio se pueden observar en la Figura 4 y la Tabla 6. La patología más común fue la enfermedad de Parkinson con 106 casos (51%), seguida por enfermedades de neurona motora (ENM) con 34 casos (16%). El tercer grupo denominado *Otras demencias*, incluye diagnósticos de demencia cortical y subcortical, demencia degenerativa y demencia no especificada que representaron en conjunto un 10% (n=22) de los casos registrados. La enfermedad de Alzheimer ocupó el cuarto lugar en frecuencia con un 6% del total (n=13). La demencia frontotemporal (DFT), los síndromes Parkinson plus, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas fueron las menos comunes, representando en conjunto un 10% del total. Para los casos de Pichincha, la distribución de patologías fue similar; se observó concordancia en las siete enfermedades neurodegenerativas más comunes. No se reportaron casos de demencia con cuerpos de Lewy.

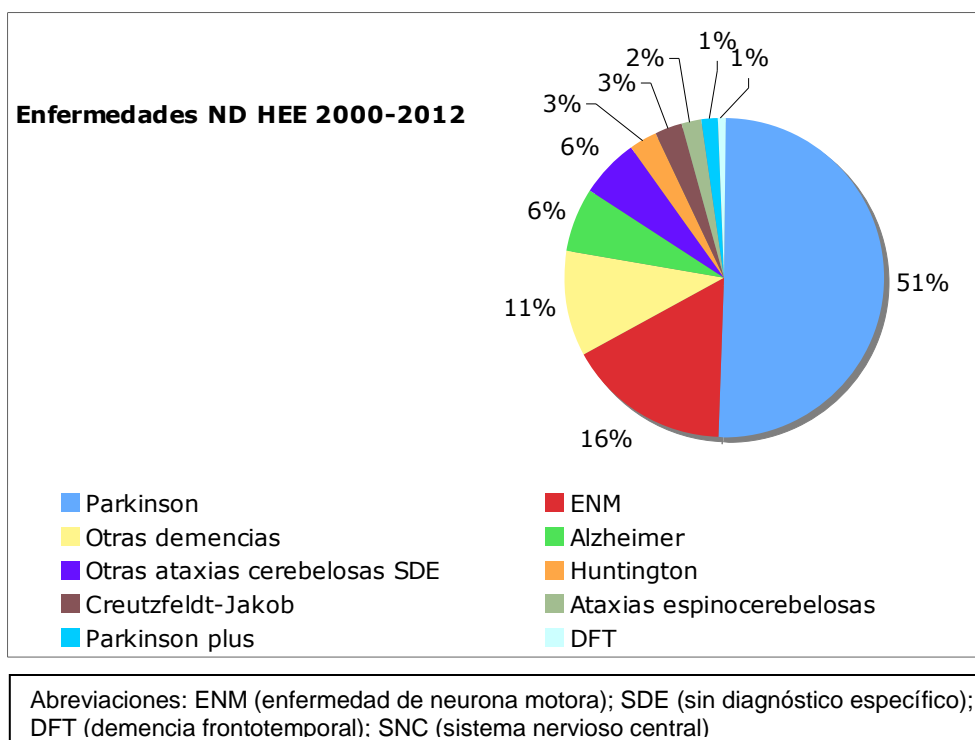


Figura 4: Enfermedades neurodegenerativas (ND), Hospital Eugenio Espejo (HEE), 2000-2012.

La edad promedio de los pacientes hospitalizados varió de acuerdo a su diagnóstico. En general, esta se encontró sobre los 50 años de edad. La Tabla 6 detalla la edad promedio y el promedio de días de hospitalización de los pacientes incluidos en el estudio. La enfermedad de Alzheimer y las demencias presentaron la edad promedio más elevada para los casos hospitalizados (77 y 70 años respectivamente), mientras que al otro extremo se encuentran la enfermedad de Huntington (45 años), las ataxias espinocerebelosas (33.8 años) y ataxias cerebelosas sin diagnóstico específico (29 años).

Tabla 6: Distribución de casos hospitalizados de acuerdo a diagnóstico, edad y estadía promedio.

Desglose enfermedades neurodegenerativas HEE 2000-2012				
Patología	Casos	%	Promedio edad \pm desviación estándar (DS) (años)	Promedio estadía \pm (DS) (días)
Parkinson	106	50.48	62.3 \pm 13.3	9.5 \pm 6.5
ENM	34	16.19	52.2 \pm 16.9	8.9 \pm 5.6
Otras demencias	22	10.48	70 \pm 14.1	8.8 \pm 4.6
Alzheimer	13	6.19	77 \pm 8.9	8.7 \pm 5.6
Otras ataxias cerebelosas SDE	12	5.71	29 \pm 14.2	11.3 \pm 5.3
Huntington	6	2.86	45 \pm 12.8	12.3 \pm 5
Creutzfeldt-Jakob	6	2.86	50 \pm 6.6	42 \pm 33.6
Ataxias espinocerebelosas	4	1.90	33.8 \pm 3.6	7.8 \pm 7.2
Parkinson plus	3	1.43	45.3 \pm 22.9	18.3 \pm 12.5
DFT	2	0.95	50.5 \pm 5.5	9 \pm 2
Degeneración SNC no especificada	2	0.95	52 \pm 15	13.5 \pm 6.5
Total	340	23.00	58.63 \pm 17.6	10.52 \pm 9.9

En cuanto a la duración de hospitalización, esta varió de 1-99 días, siendo el promedio para las enfermedades neurodegenerativas de 10.5 días (Tabla 4). El trastorno asociado a estadía más prolongada fue la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con un promedio de 42 días. El segundo lugar lo ocuparon los trastornos Parkinson plus, con una estancia promedio de 18.3 días, seguidos por los casos de degeneración del sistema nervioso central no especificada, con una duración promedio de 13.5 días. Las enfermedades que presentaron el menor tiempo de hospitalización promedio fueron las ataxias espinocerebelosas con 7.8 días, el Alzheimer con 8.7 días, y otras demencias 8.8 días.

La distribución de género hallada fue distinta entre las patologías estudiadas (Figura 5). Se observó un ligero predominio de afectación al género masculino en la enfermedad de Parkinson (53.8%) y en los trastornos de neurona motora (52.9%);

siendo este más marcado en los casos clasificados como otras demencias (72.7%) y ataxias espinocerebelosas (75%). Los síndromes Parkinson plus y la degeneración del sistema nervioso no especificada fueron diagnosticados solamente en hombres. Por otro lado, el género femenino predominó en la enfermedad de Alzheimer (61.5%), las ataxias cerebelosas sin diagnóstico específico (58.3%) y la enfermedad de Huntington (83.3%). La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la demencia frontotemporal afectaron a ambos géneros en igual cantidad.

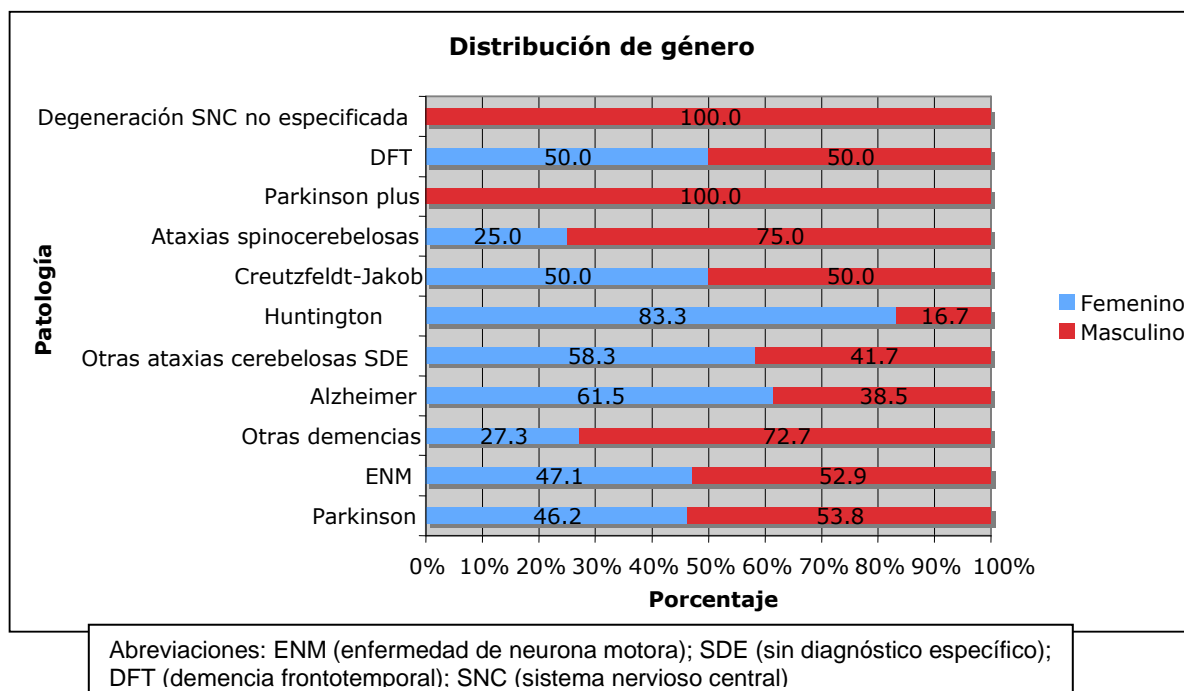


Figura 5: Distribución de género enfermedades neurodegenerativas (ND)

Cada enfermedad estudiada presentó un distinto comportamiento a lo largo del periodo 2000-2012. La Figura 6 ilustra cómo varió la presencia de estas enfermedades al dividir el período de estudio en cuatro partes de similar duración. Solamente las enfermedades más comunes tuvieron una presencia constante a lo largo de las cuatro subdivisiones de tiempo. De estas, los casos de Parkinson,

Alzheimer y otras demencias tuvieron mayor presencia en el período 2010-2012 que en el resto del período estudiado. Ninguna de las enfermedades específicas muestra un patrón de comportamiento particular como una tendencia al aumento o disminución de su presencia en el tiempo de estudio.

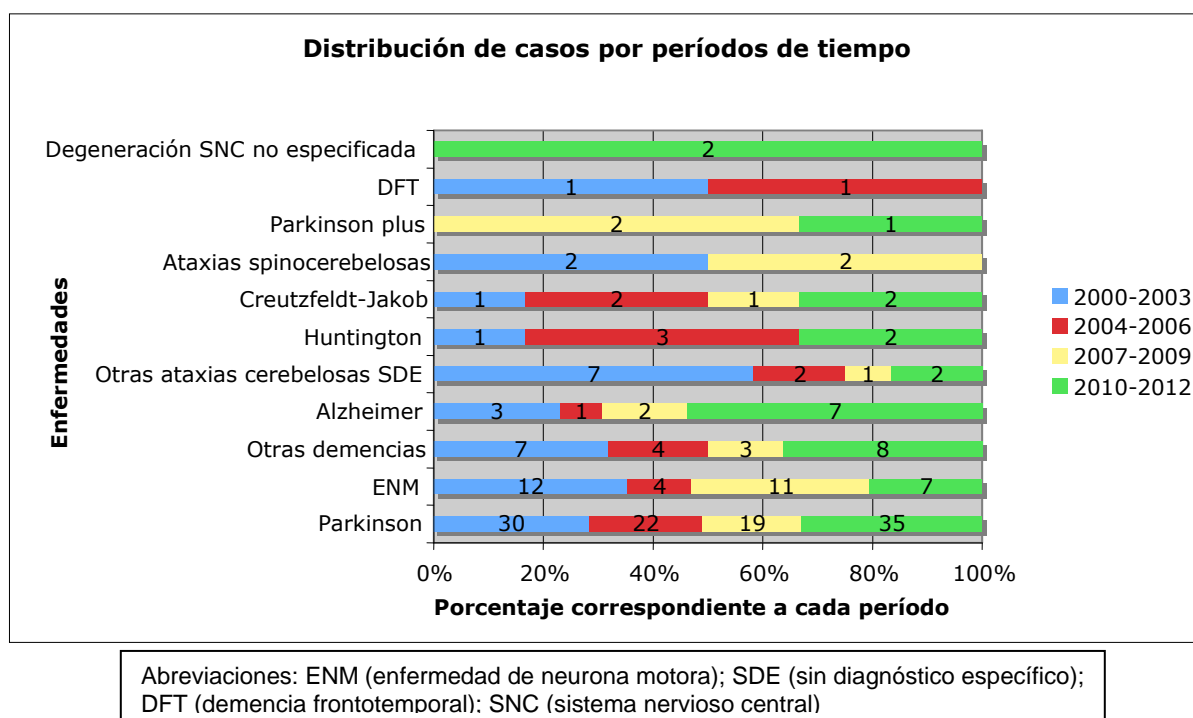


Figura 6: Subdivisión de enfermedades neurodegenerativas en 4 períodos de tiempo.

Particularidades

Enfermedad de Parkinson.

El promedio de casos de enfermedad de Parkinson hospitalizados fue de 8.2 casos al año. La edad promedio para los casos con diagnóstico de Parkinson fue de 62.3 años con un rango de 28-89 años. La duración promedio de hospitalización para esta patología fue de 9.5 días y hubo un ligero predominio del género masculino sobre el femenino (57 vs. 49 casos respectivamente). En cuanto a la provincia de origen, las tres más comunes fueron: Pichincha con un 63.2% de los casos, Cotopaxi

con 5.6%, y Santo Domingo de los Tsáchilas con 3.7%. El 27% restante (n=29) se divide en 16 casos de otras provincias de la sierra, 8 casos de la costa, 4 del oriente y 1 de Galápagos.

Pocos pacientes presentaron hospitalizaciones subsecuentes en el servicio de neurología. El total de pacientes que presentaron más de una hospitalización fue de 12. De estos casos, 10 tuvieron un diagnóstico de Parkinson; cinco casos presentaron dos hospitalizaciones y cinco otros, más de dos hospitalizaciones, sin embargo no se detalla información acerca del diagnóstico secundario lo que impide determinar cuáles fueron las causas de reingreso en esta patología y detectar un patrón en las mismas. Se registró una defunción en los pacientes con diagnóstico de Parkinson, causada por una hemorragia subaracnoidea no traumática en los primeros dos días de hospitalización. Un caso de Parkinson presentó como diagnóstico secundario demencia, y otros dos, enfermedad de neurona motora.

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Se reportaron 37 casos con diagnóstico de demencia, de estos, más de un tercio (35.14%) correspondieron a la enfermedad de Alzheimer (n=13). La demencia no especificada superó incluso a la enfermedad de Alzheimer, alcanzando un 44% de todas las demencias hospitalizadas en el servicio. La demencia frontotemporal se encontró entre las menos comunes con un 5.4% (n=2). La distribución del tipo de demencias hospitalizadas puede ser observada en la Figura 7.

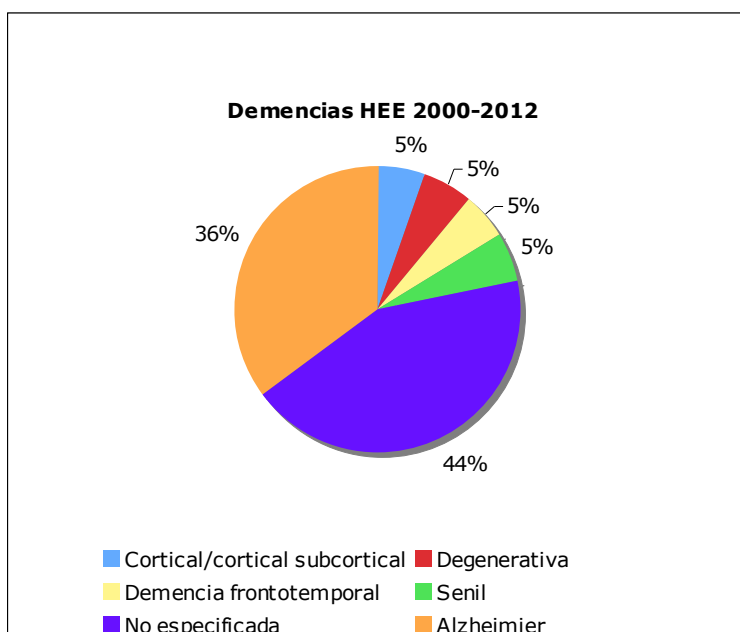


Figura 7: Subtipos de demencia hospitalizadas en el servicio de neurología, HEE, 2000-2012.

El promedio de casos de enfermedad de Alzheimer hospitalizados fue de 1 al año. El Alzheimer fue más común en las mujeres (61% de casos), y el 84.6% de los casos se presentaron en personas mayores a los 70 años, con una edad promedio de 77 años. Por otro lado los trastornos clasificados dentro de *otras demencias* mostraron un promedio de 1.7 casos al año y una edad promedio de 70 años. Un caso con diagnóstico principal de enfermedad de Alzheimer, presentó como diagnóstico secundario enfermedad de Parkinson. Dos casos de Alzheimer presentaron hospitalizaciones repetidas. Es de interés para la discusión resaltar que uno de ellos en su segunda hospitalización fue registrado como demencia sin otra especificación.

Enfermedades de neurona motora (ENM).

Las enfermedades de neurona motora fueron el segundo trastorno neurodegenerativo más común (16.19%, Tabla 6 y Figura 4). Además, 3 de las 7

muerres registradas para enfermedades neurodegenerativas correspondieron a trastornos de neurona motora. Las ENM tienen distintas formas de presentación, resumidas en la Figura 8. Del total de casos de enfermedad de neurona motora reportados, 88.2% (n=30) presentaron compromiso de las extremidades, mientras que el 11.8% (n=4) presentó compromiso bulbar al momento de la hospitalización. Los casos con afectación a las extremidades tuvieron diagnósticos específicos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en un 41.2% (n=14), enfermedad de neurona motora no especificada (41.2%), esclerosis lateral primaria 2.9% (n=1), y atrofia muscular progresiva 2.9% (n=1).

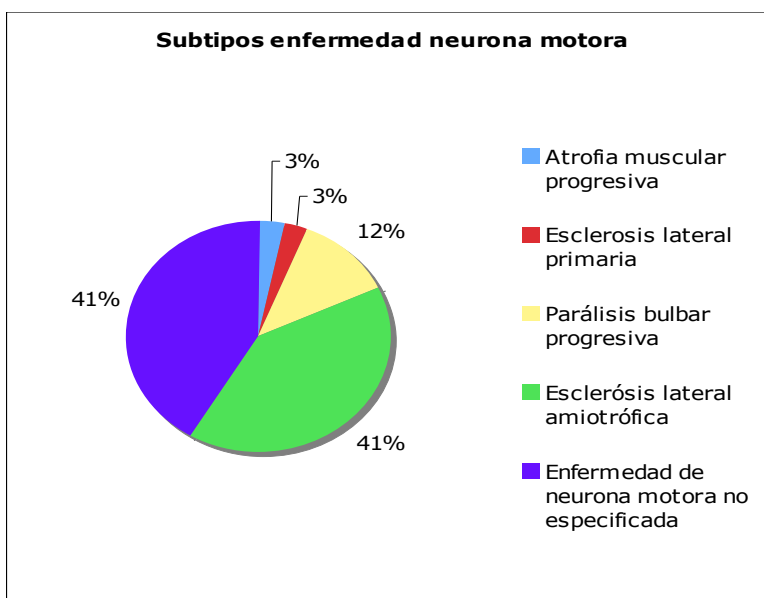


Figura 8: Desglose de enfermedades de neurona motora (ENM).

Tres de los cuatro casos registrados como parálisis bulbar progresiva correspondieron a mujeres, y registran una edad promedio de 62 años, mientras que el caso restante es varón y registra una edad de 86 años al momento de la

hospitalización. Las enfermedades de neurona motora presentaron un promedio de 2.6 casos al año, una leve predominio del género masculino sobre el femenino (52.9% vs. 47.1% respectivamente), y una estancia hospitalaria promedio de 8.9 días. Los casos provinieron en su mayoría de Pichincha (55.9%), Esmeraldas (8.8%), Chimborazo (8.8%), otras 5 provincias de la sierra (20.6% acumulado) y Orellana (5.9%).

Trastornos neurodegenerativos más comunes y edad.

La edad promedio de los casos de demencia (incluyendo Alzheimer y otras demencias) fue de 71.4 años, para la enfermedad de Parkinson, 62.3 años, y para los trastornos de neurona motora 52.2 años. La Figura 9 ilustra la distribución de casos correspondientes a estas categorías de acuerdo a grupos etarios.

Las enfermedades dentro de las tres categorías graficadas en la Figura 9 demostraron una tendencia a agruparse hacia las edades avanzadas. Las enfermedades de neurona motora predominaron hasta los 49 años, en el grupo de 50-59 años fueron el segundo trastorno más común, y desde los 60 años en adelante fueron menos comunes que el Alzheimer y Parkinson. La enfermedad de Parkinson ocupó el segundo lugar en los grupos de edad menores a 50 años. Entre los 50 y 69 años fue la patología más común, siendo superada en el grupo de mayor de 70 años por la enfermedad de Alzheimer. Llama la atención la concentración de casos de trastornos de neurona motora en el grupo de 30-39 años, siendo un 26.5% del total de casos para este grupo de trastornos.

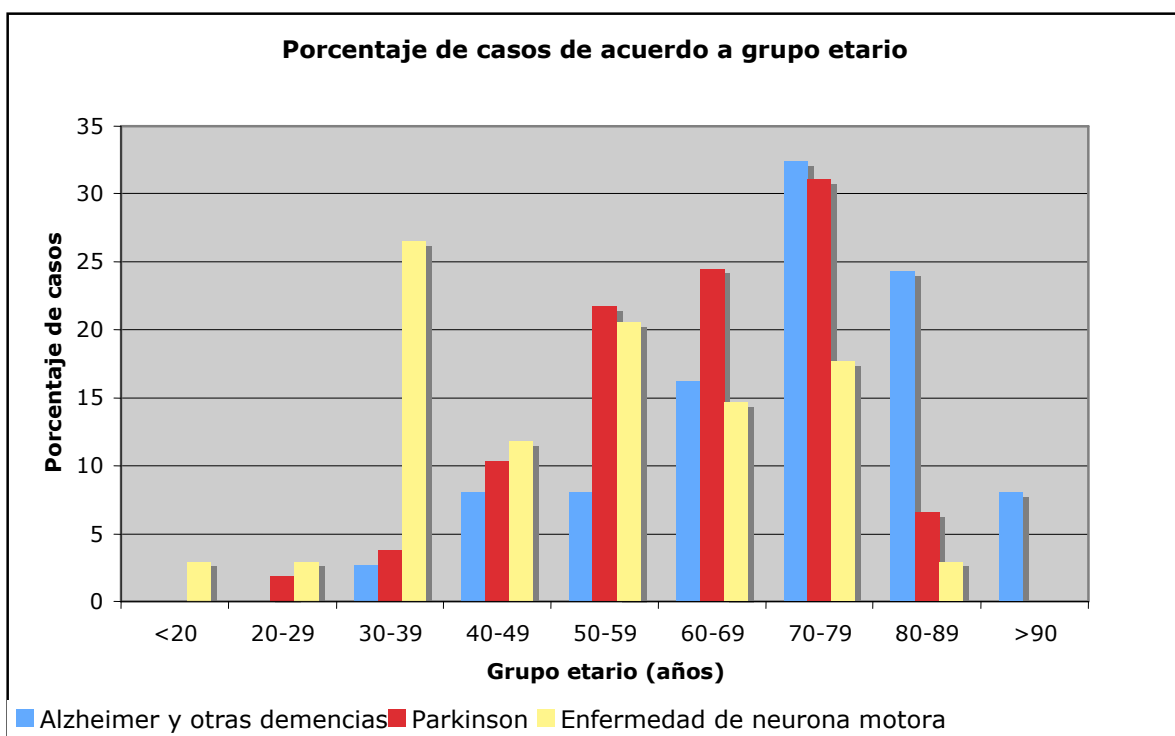


Figura 9: Porcentaje de demencias, Parkinson, y enfermedad de neurona motora por grupos etarios

Trastornos neurodegenerativos menos comunes.

Se reportaron cuatro casos con diagnóstico específico de ataxia espinocerebelosa. Estos presentaron un promedio de edad de 33.8 años, tres casos fueron de género masculino, y tuvieron una duración de hospitalización promedio de 7.8 días. 12 casos de enfermedades clasificadas como ataxias cerebelosas sin diagnóstico específico fueron hospitalizados entre el año 2000 y el 2012. Estas representaron el 5.7% del total de enfermedades neurodegenerativas estudiadas, tuvieron un promedio de edad de 29 años, una hospitalización promedio de 11.3 días, y fueron más comunes en el género femenino (58.3%).

Se reportaron 6 casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) y de Huntington en el período estudiado. La enfermedad de CJ presentó la mayor

duración de hospitalización promedio de todos los trastornos (42 años), y fue responsable de 3 de las siete muertes reportadas. Los casos de enfermedad de Huntington presentaron un promedio de edad de 45 años, un predominio del género femenino (5/6), y una duración de hospitalización promedio de 12.3 días.

Se diagnosticaron tres casos de síndromes Parkinson plus, siendo todos del género masculino. Estos presentaron un promedio de edad de 45 años, y una estadía promedio de 18.3 días. Dos correspondieron a atrofia multisistémica, uno con predominio de Parkinsonismo (AMS-P), el cual fue clasificado con la antigua denominación de degeneración estriatonígrica; el otro caso de AMS no presentó especificación acerca del subtipo. El caso de atrofia multisistémica sin especificación presentó una edad de 17 años.

CAPÍTULO V: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Detalle del análisis

La distribución de enfermedades neurodegenerativas encontrada en este estudio fue distinta a la esperada. Estudios a nivel mundial han descrito que la enfermedad neurodegenerativa más común es la enfermedad de Alzheimer, seguida por la enfermedad de Parkinson (Wirdefelt et al. 2011). El diagnóstico más frecuente en la población y tiempo estudiado fue la enfermedad de Parkinson, siendo tres veces más común que los trastornos de neurona motora ($n=67$ vs. $n=19$ respectivamente), que ocuparon el segundo lugar en frecuencia.

La presencia limitada de la enfermedad de Alzheimer en la población estudiada puede ser justificada por distintas razones. En primer lugar, el estudio fue basado en registros hospitalarios y se ha demostrado que la presencia del Alzheimer en los hospitales es menor que la incidencia de la misma en la población general (Gourbin y Wunsch, 1999). Esto puede deberse a que muchos de estos casos en la práctica son diagnosticados por un médico general en establecimientos de salud de nivel primario (Gourbin y Wunsch, 1999). Por otro lado, un estudio realizado en Massachusetts, Estados Unidos, entre 1991 y el 2006, encontró que las principales causas de hospitalización en la enfermedad de Alzheimer ($n=552$) fueron: síncope y caídas (26%), isquemia miocárdica (17%), trastornos gastrointestinales (9%), neumonía (6%), entre otras (Rudolph et al. 2010). Estas patologías justifican una hospitalización en otros servicios del hospital, no necesariamente en el servicio de neurología. El hecho que el presente estudio se haya centrado en la población

hospitalizada exclusivamente en el servicio de neurología, excluye a los casos hospitalizados en otros servicios del hospital.

Los casos de Alzheimer demostraron un predominio del género femenino correspondiendo al 61.5%. Este dato es similar al encontrado en un estudio realizado en Corea del Sur, también basado en registros hospitalarios, en el que el género femenino representó al 67% de los datos (Park et al. 2011). A pesar de tratarse de un lugar geográfico distante, el hecho que el estudio se haya basado en registros hospitalarios permite realizar una comparación. Distintos estudios han sugerido que el Alzheimer es más prevalente en las mujeres, sin embargo no se ha demostrado hasta la fecha una mayor incidencia ni predisposición a esta patología en este género comparado al masculino (Alves et al. 2012). Por lo tanto, Alves et al., proponen que esta mayor prevalencia puede ser justificada por el hecho que las mujeres presentan una mayor expectativa de vida que los hombres (2012).

De acuerdo a un boletín informativo de indicadores de salud de New Brunswick (Canadá), la enfermedad de Alzheimer fue la causa más común de demencia en el período 2004-2008 (New Brunswick Health Indicators, 2012). El 86% de los pacientes hospitalizados por Alzheimer presentó una edad mayor a 75 años, dato similar al obtenido en el HEE, donde el 84.6% de los casos hospitalizados presentó una edad mayor a los 70 años. En cuanto a la duración de hospitalización para la enfermedad de Alzheimer, el *Canadian Institute for Health Information* (CIHI) reportó un promedio de 11 días (2007), mientras que el promedio de estadía hospitalaria para el Alzheimer en el HEE fue de 8.7 días, posiblemente debido al hecho que como se mencionó, no se cuenta con los datos de otros servicios donde

es más probable que estos pacientes fueran ingresados por comorbilidades. En general, a pesar de que los casos registrados de Alzheimer fueron pocos, sus características fueron similares a los estudios basados en hospitales que se han realizado en torno a esta patología.

La prevalencia de demencia ha sido motivo de investigación a nivel mundial. Un estudio poblacional de corte transversal realizado en Latinoamérica, India y China, encontró que la prevalencia de demencia en las zonas urbanas de Latinoamérica es similar a la encontrada en Europa y otros países desarrollados (Llibre Rodríguez et al. 2008). Este mismo estudio reportó que a diferencia de países desarrollados, donde se reporta que la prevalencia de demencia en relación a la edad se duplica cada 5 años desde los 60 años de edad, en los países en vías de desarrollo lo hace cada 7.5 años (Llibre Rodríguez et al. 2008). En los casos de demencia estudiados en el HEE, la presencia de acuerdo a grupos etarios siguió un patrón similar al descrito. Se observó que el porcentaje de casos hospitalizados por demencia se duplicó cada década desde los 50 años hasta los 79 años (50-59 años: 8.1%; 60-69 años: 16.2%; 70-79 años: 32.4%). Posterior al pico evidenciado entre los 70 y 79 años de edad, la presencia de demencia disminuyó. Un comportamiento similar se observó en el estudio llevado a cabo por Park et al. (2011) en Corea del Sur, quienes destacan que este hallazgo puede reflejar la mayor mortalidad observada en grupos de edad avanzada, pero también el hecho que pacientes de este grupo de edad presentan comorbilidades médicas serias, lo que puede llevar a que los familiares no consideren a la demencia una condición que justifique buscar atención médica (Park et al. 2011).

En cuanto a las distintas formas de demencia observadas en el estudio, es necesario enfatizar ciertos aspectos. La forma más común de demencia registrada fue la demencia no especificada (44%). Un estudio realizado en Brasil, en la consulta externa de un hospital de tercer nivel acerca de la presencia de los distintos subtipos de demencia encontró que la más común fue la enfermedad de Alzheimer con un 59.6% de los casos, seguida por la demencia vascular, y en tercer lugar se encontraron los casos que no contaban con un diagnóstico específico con un 7.3% (Takada et al. 2003). Sin embargo, entre los subtipos de demencia diagnosticados por Takada et al. se detallaron más de 15 causas específicas (2003), mientras que en el presente estudio se reportaron solamente 2 distintos tipos de demencia específicas, Alzheimer y frontotemporal, el resto de casos se situaron en categorías ambiguas como demencia cortical/subcortical, demencia degenerativa, o no especificada. La demencia con cuerpos de Lewy, considerada la segunda causa más común de demencia, después del Alzheimer (Laroo y Jan, 2008), no se reportó en este estudio, sin embargo al compartir algunas características clínicas con el Parkinson y el Alzheimer, es probable que hayan sido diagnosticados como uno de estos trastornos. El porcentaje de demencia frontotemporal identificado, fue similar al reportado por Takada en Brasil, siendo 5.4% de todas las demencias en el estudio en el HEE, y 5.1% en el estudio realizado en el hospital brasileño (Takada et al. 2003). Las razones por las que no se registró un diagnóstico específico para los tipos de demencia pueden ser varias y van más allá del alcance de este estudio.

Se ha reportado una particularidad en cuanto al aumento en la prevalencia de demencia conforme avanza la edad. De acuerdo a Stephan y Brayne, el aumento en

la prevalencia de demencia desde los 80 años en adelante es causado por el aumento notable de la enfermedad de Alzheimer en estos grupos poblacionales (2008). Es decir, desde los 80 años en adelante, la proporción de demencias vasculares y otras causas se mantiene relativamente constante, mientras que la proporción de las demencias causadas por el Alzheimer muestra un incremento progresivo (Stephan y Brayne, 2008). De acuerdo a esta hipótesis, se puede inferir que algunos pacientes con diagnóstico de demencia no especificada en el HEE, más probablemente aquellos mayores de 80 años, pueden corresponder a casos de enfermedad de Alzheimer.

Entre los pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer, dos presentaron reingresos en el período de estudio. Uno de ellos en su segunda hospitalización fue catalogado como demencia no especificada. Este cambio puede responder a un cambio en la clínica del paciente que descarte a la enfermedad de Alzheimer, un distinto criterio diagnóstico aplicado por el médico, o la falta de especificidad en el diagnóstico de demencia por parte del personal médico, ya discutida anteriormente. El otro caso en su segunda hospitalización presentó un diagnóstico secundario de enfermedad de Parkinson. La asociación entre demencia y Parkinsonismo puede corresponder a demencia con cuerpos de Lewy (Neef y Walling, 2006). También se ha reportado síntomas extrapiramidales temprano en el curso de la enfermedad, en pacientes con diagnóstico confirmado de Alzheimer (Portet, Scarmeas, Cosentino, Helzner y Stern, 2009). Hace falta más información para poder afirmar con seguridad cuál exactamente fue el diagnóstico. Este tipo de inconvenientes resaltan la limitación que presentan los estudios basados en registros

hospitalarios. El uso de guías o protocolos para el diagnóstico por parte de los médicos, o la aplicación de criterios diagnósticos estandarizados para incluir casos en un proyecto de investigación pueden reducir este tipo de problemas.

La enfermedad de Parkinson fue la patología neurodegenerativa más común reportada en el estudio. Los casos con este diagnóstico representaron un 50.48% de todas las enfermedades neurodegenerativas observadas. La enfermedad de Parkinson representó un 1.6% de todas las hospitalizaciones en el servicio de neurología clínica en el período 2000-2012. Un estudio similar realizado en Perú, basado en datos de hospitalizaciones en un servicio de neurología de un hospital de referencia nacional reportó que los casos de Parkinson representaron un 2.1% de todas las hospitalizaciones del servicio (Cuba, Cosentino, Díaz, Torres y Martinot, 1995). A pesar de que el estudio realizado en Perú se centró en los pacientes ingresados entre 1970 y 1995, pocos estudios han vuelto a abordar esta temática. Un estudio realizado en el 2008, que refiere ser el primer estudio poblacional con un diseño puerta a puerta sobre el Parkinson en Perú, reportó una prevalencia mayor a la reportada en la mayoría de estudios internacionales (Torres Ramírez et al. 2008b). Esta mayor prevalencia fue atribuida al hecho de que el estudio se llevó a cabo en una población en su mayoría localizada en el ámbito rural, considerado un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Parkinson (Torres Ramírez et al. 2008b; Davie, 2008). Sin embargo estudios recientes presentan nuevas teorías que pueden justificar esta particularidad.

Un estudio reporta que un polimorfismo en el gen LRKK2 (en particular la sustitución de glutamina por histidina en la posición 1111 de la proteína codificada)

aumenta el riesgo de desarrollar Parkinson de inicio tardío (Nichols et al. 2007). Más aún, este polimorfismo fue descrito en dos casos hispanicos en un estudio europeo y estuvo ausente en pacientes blancos no hispanicos, lo que llevó a investigar la presencia de este polimorfismo a través de un estudio de casos y controles en Perú, Chile, Uruguay y Argentina (Mata et al. 2011). Los sujetos de Perú y Chile presentaron una frecuencia aumentada de este polimorfismo; la misma fue mayor en pacientes con Parkinson que en controles, sin embargo esta diferencia no alcanzó cifras estadísticamente significativas ($p = 0.1$) (Mata et al. 2011). Controles de ascendencia indígena “pura” mostraron este polimorfismo con mayor frecuencia que aquellos con ascendencia mestiza. Los estudios en Uruguay y Argentina, donde hay mayor presencia de ascendencia europea, demostraron bajas frecuencias del polimorfismo, mientras que pruebas en poblaciones caucásicas y asiáticas no han demostrado portadores del mismo (Mata et al. 2011). Los autores sugieren que este polimorfismo se originó en la población indígena americana (Mata et al. 2011), lo que pudiera justificar la mayor prevalencia de Parkinson observada en el Perú y también en cierto grado la gran presencia de la enfermedad de Parkinson comparada con el resto de trastornos neurodegenerativos observados en este estudio.

En cuanto al promedio de edad observado en los casos de enfermedad de Parkinson, este fue de 62.3 años. Un estudio realizado acerca de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con enfermedad de Parkinson en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México (INNN) entre los años 2007 y 2009 reportó un promedio de edad de 63.1 años (Rodríguez-Violante, Villar-Velarde, Valencia-Ramos y Cervantes-Arriaga,

2011). La distribución por grupos etarios fue similar en los hospitales de ambas ciudades, siendo menores a 55 años el 23.6% de los casos en la ciudad de México (28.3% en Quito); entre 56 y 75 años el 59.4% de los casos en México (58.5% en Quito); y mayores a 75 años el 17% en México (13.2% en Quito) (Rodríguez-Violante et al. 2011). Un estudio realizado en Irán, en un centro de referencia ubicado en la capital del país, Teherán, se concentró en las características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de enfermedad de Parkinson (Roohani, Shahidi y Miri, 2011). Los investigadores revisaron registros de los pacientes ingresados en el período 2000-2012, y se reportó un promedio de edad de 65.14 años, similar al encontrado en el HEE (62.3 años). La distribución de datos fue similar entre los 50 y 80 años (78.4% Irán vs. 77.4% Quito). No obstante los casos menores a 40 años representaron un 2.7% en Irán, mientras que en la población estudiada en el HEE correspondieron a un 5.7% (Roohani et al. 2011). El valor encontrado en ambos estudios se encuentra dentro del porcentaje de enfermedad de Parkinson de inicio temprano esperado, siendo este de 4-10% de los casos de Parkinson (Teixeira Camargos et al. 2009).

La distribución de género observada en los estudios en México y Ecuador fue similar. El estudio realizado en el INNN (México) reportó un predominio del género masculino (56.13%) sobre el femenino (43.87%), similar a los datos obtenidos en el HEE donde se observaron porcentajes de 53.78% y 46.22% para el género masculino y femenino respectivamente (Rodríguez-Violante et al. 2011). En el caso de la enfermedad de Parkinson estudios han demostrado que los pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel tienden a ser de sexo masculino y más

jóvenes que los casos observados en la población general (Rodríguez-Violante et al. 2011). Estudios en Australia occidental y New Brunswick, Canadá, también han reportado un porcentaje mayor de Parkinson en hombres hospitalizados que en mujeres, sin embargo la diferencia encontrada fue ligeramente más pronunciada que en el presente estudio (en Australia 60% fueron hombres, en Canadá 58%) (Department of Health, Western Australia, 2008; New Brunswick Health Indicators, 2012). De acuerdo al *Canadian Institute of Health Information*, la duración de hospitalización promedio para la enfermedad de Parkinson en Canadá fue de 10 días, valor similar al promedio observado en el HEE, siendo este 9.5 días (2007).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), no hay evidencia que el aumento en la cantidad de nuevos casos diagnosticados de enfermedad de Parkinson cada año se justifique por cambios en los factores causales de la enfermedad, es más probable que sea una consecuencia de mayor conciencia en torno a la enfermedad y al reconocimiento de la enfermedad en etapas tempranas (Neurological Disorders: public health challenges, 2006).

En cuanto a los trastornos de neurona motora, primero se debe discutir acerca de los términos utilizados para definir este grupo de patologías. Existen dos tendencias a nivel mundial: algunos médicos agrupan todas las enfermedades de neurona motora bajo el acápite de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y al resto de trastornos como variantes de ELA, mientras que el otro grupo utiliza este término solo para referirse a la ELA clásica, que afecta tanto a neuronas motoras superiores e inferiores y tiene un patrón de evolución característico (Talbot, 2002). Los datos registrados demuestran el uso de ambos términos, más aún entre ambos

representan el 82% de los casos observados, lo que permite inferir que se han utilizado estos términos para definir a la ELA clásica, ya que de acuerdo a la literatura, esta representa un 75% de los trastornos de neurona motora (Pratt et al. 2012). Para evitar este tipo de ambigüedades, es importante que cada hospital llegue a un consenso acerca de la forma de definir y clasificar a estos trastornos.

De los trastornos neurodegenerativos reportados en el período de estudio, el segundo lugar lo ocuparon los trastornos de neurona motora, representando un 16.2% del total, y un 0.5% del total de hospitalizaciones en el servicio de neurología durante el período de estudio. Este dato de cierta manera es consecuente con lo descrito en estudios internacionales, en donde se ha observado que este grupo de patologías corresponden a la tercera enfermedad neurodegenerativa más común, después del Alzheimer y el Parkinson (Talbot, 2002). Al no haber presencia significativa de Alzheimer en este estudio (discutido anteriormente), es esperable que los trastornos de neurona motora pasen a ocupar el segundo lugar.

En cuanto a género, el 52.9% de los afectados pertenecieron al género masculino y el 47.1% al femenino. Se encontró similar distribución de género en un estudio basado en registros de pacientes hospitalizados realizado en Suecia entre 1991 y 2005, siendo 54.7% de los pacientes hombres y 45.3% mujeres (Fang Fang, 2010). Una investigación realizada en base a registros de varios hospitales públicos y privados en Escocia, entre 1989 y 1998 encontró similares porcentajes: se reportó que el 54.4% de casos fueron hombres y 45.6% mujeres (Forbes, Colville y Swingler, 2004). En Costa Rica, un estudio basado en registros hospitalarios y de farmacia de varios centros, que analizó el período 1998-2001,

describe que este grupo de trastornos fue ligeramente más común en hombres (63.2%) que en mujeres (36.8%) (Rodríguez-Paniagua, Salas-Herrera y Cartín-Brenes, 2007). Estas similitudes en la distribución de género de los trastornos de neurona motora en distintos países se justifican por un estudio realizado por Tysnes. El investigador analizó el período 1960-1990 en el cual observó que en los primeros años del estudio se reportó un predominio del género masculino, sin embargo desde 1960 esta diferencia fue disminuyendo poco a poco y desde 1990 la mayoría de estudios han demostrado una presencia similar de ambos géneros (Tysnes, 2004). De acuerdo al autor estos cambios no reflejan una diferencia en la composición de la población sino probablemente una mayor exposición de ambos géneros a factores de riesgo ambientales que afectan la integridad de las neuronas motoras (Tysnes, 2004).

El patrón de distribución de casos, de acuerdo al subtipo de enfermedad de neurona motora (ELA, parálisis bulbar progresiva, entre otras), fue similar al descrito en estudios realizados en otros hospitales. Una investigación realizada en México, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, basado en 274 casos diagnosticados entre 1965 y 1995, reportó que cerca del 90.5% de los casos correspondieron a ELA clásica (82.4% en Quito), 5.5% a parálisis bulbar progresiva (11.8% en Quito), 2.9% a esclerosis lateral primaria (igual valor en Quito) y 1.1% a atrofia muscular progresiva (2.9% en Quito) (Otero, Arraida y Corona 1997). Las diferencias encontradas entre los porcentajes específicos pueden deberse a que el número total de casos registrados en Quito fue mucho menor comparado con los casos diagnosticados en la ciudad de México. En Italia, un estudio poblacional

prospectivo, basado en los registros de los servicios de neurología de varios hospitales para identificación de casos, reportó un predominio del 62.5% de presentación en las extremidades comparado a un 37.5% de presentación con síntomas bulbares (Chiò, Mora, Calvo, Mazzini, Bottacchi y Mutani, 2009). Los mismos autores recalcaron que la forma bulbar de la enfermedad fue más común en mujeres, y en edades avanzadas sin importar el género (2009). Los casos de parálisis bulbar progresiva registrados en el HEE demostraron un predominio del género femenino (75%), similar al encontrado por Forbes et al. en Escocia, quienes reportaron que 70% de esta variante se presentó en mujeres (2004). El único caso de género masculino que presentó parálisis bulbar progresiva registró una edad de 86 años, lo que concuerda con la observación de Chiò et al. (2009).

La edad promedio de los pacientes hospitalizados por trastornos de neurona motora fue de 52.2 años. Estudios realizados fuera del continente americano reportaron una edad promedio al diagnóstico de 65.6 años en Italia (Chiò et al. 2009), 68 años en Suecia (Fang Fang, 2010), mientras que en Costa Rica fue de 53.1 y 54.4 años para hombres y mujeres respectivamente (Rodríguez Paniagua et al. 2007), en Buenos Aires 58 y 53 años para hombres y mujeres respectivamente (Bettini, Gargiulo-Monachelli, Rodríguez, Rey, Martínez Peralta y Sica, 2011), y en Perú el promedio de edad fue 51.4 años (Torres, Guevara, Mendoza y Cosentino, 2009). El grupo etario más afectado por trastornos de neurona motora en este estudio fue aquel de personas entre 30 y 39 años (26.47% de todos los casos, ver Figura 9). En el Perú se observó que la presencia de trastornos de neurona motora comienza a ser más evidente desde los 30 años en adelante (Torres et al. 2009),

similar a lo descrito en el HEE, mientras que en estudios realizados en otras regiones esto sucede desde los 50 años en adelante (Chiò et al. 2009; Fang Fang, 2010). Esta tendencia también se observó en Brasil, donde se observó que el 20.1% de casos afectó al grupo etario de 30-39 años (Castro-Costa et al. 2000). El patrón de desarrollo de sintomatología en pacientes más jóvenes observado en la región, puede ser consecuencia de la influencia de factores genéticos con una distribución geográfica o étnica particular. Sin embargo, hacen falta estudios que profundicen acerca de estos hallazgos.

Los estudios citados en Latinoamérica no detallan información acerca de la duración de hospitalización promedio para los trastornos de neurona motora. Un estudio realizado en Estados Unidos analizó las características de hospitalización en pacientes con trastornos de neurona motora. Se reportó una tendencia a la disminución del tiempo de hospitalización, reduciéndose este de 6 días en 1998, a 4 días en el año 2002 (Dubinsky, Chen y Lai, 2006). El promedio de estadía hospitalaria para los trastornos de neurona motora encontrado fue de 8.9 días, similar al reportado en Canadá por el Canadian Institute of Health Services, el cual es de 8 días (CIHI, 2007). A pesar del mal pronóstico a corto plazo de las formas más comunes de trastornos de neurona motora, solamente se reportaron 3 muertes durante la hospitalización en el periodo de estudio. Esto puede reflejar una baja utilización de servicios de alta complejidad en etapas terminales o, la hospitalización en otros servicios debido al tipo de comorbilidades que causan la muerte en estos pacientes. De las tres muertes registradas, se reporta la causa de muerte solo en uno

de los casos, siendo la misma neumonía adquirida en la comunidad, causa más común de muerte en estos pacientes (Coppedè, 2011).

Chiò, Ciccone, Calvo, Vercellino, Di Vito y Ghiglione (2002), estudiaron la validez del uso de registros hospitalarios, en particular el diagnóstico de egreso, para la realización de estudios en torno a enfermedades de neurona motora. Encontraron que la cantidad de pacientes identificados por este método no son un reflejo fidedigno de la presencia de la enfermedad en una población (Chiò et al. 2002), lo que recalca una importante limitación del presente estudio. Los mismos autores recomiendan que los casos identificados deben ser verificados a través de una revisión clínica, ya que el diagnóstico de egreso en sí tiene una sensibilidad del 78.9% para la detección de pacientes hospitalizados con trastornos de neurona motora (Chiò et al. 2002).

El siguiente grupo de enfermedades neurodegenerativas en frecuencia fueron aquellas clasificadas como ataxias cerebelosas sin diagnóstico específico con 12 casos en total, 7 mujeres y 5 hombres. Como se mencionó en el capítulo de metodología, estas entradas corresponden a casos en los que al momento de egreso no se contó con un diagnóstico etiológico específico. Este hecho permite inferir que durante el tiempo de hospitalización (promedio de 11.3 días), se realizaron distintos exámenes para identificar causas orgánicas o reversibles de ataxia sin éxito, como por ejemplo accidentes cerebrovasculares, malignidad del sistema nervioso central, trastornos metabólicos, autoinmunes, infecciones o deficiencias vitamínicas, entre otras (Vásquez y Fernández, 2012). Al descartar las causas adquiridas de ataxia, surge la posibilidad diagnóstica de las ataxias hereditarias, clasificadas

principalmente en formas autosómico dominantes o recesivas (Vásquez y Fernández, 2012). Las ataxias de herencia autosómica recesiva se presentan principalmente en personas menores de 20 años, y las autosómico dominantes en mayores de 20 años (Palau Martínez et al. 2005). La mayoría de ataxias cerebelosas autosómico dominantes corresponden a ataxias espinocerebelosas (Bird, 2013).

Se reportaron cuatro casos con diagnóstico de ataxia espino cerebelosa sin diagnóstico específico que presentaron una edad menor a 20 años (30%). El resto presentaron edad mayor a 20 años (n=8), con un promedio de 36.1 años. Es posible que un número de estos casos correspondan en efecto a ataxias espino cerebelosas, sin embargo no se cuenta con datos acerca de la historia familiar de cada caso, componente crucial para el diagnóstico. Se registraron 4 casos con un diagnóstico específico de ataxia espinocerebelosa, todos mayores de 20 años, representando un 1.9% de todas las enfermedades neurodegenerativas reportadas. Los estudios realizados a nivel mundial acerca de ataxias espinocerebelosas se enfocan en variantes específicas de las mismas. Al haberse identificado hasta la fecha más de 30 tipos de ataxias espinocerebelosas (Bird, 2013), realizar comparaciones con estudios sin conocer el tipo específico de ataxias encontradas en esta investigación carecería de sentido.

Las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y otras demencias, los trastornos de neurona motora y las ataxias representan el 91% de todas las enfermedades neurodegenerativas hospitalizadas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, entre los años 2000 y 2012. El resto de trastornos neurodegenerativos presentan un número muy limitado de casos como para elaborar estadísticas descriptivas o poder

determinar patrones de comportamiento a lo largo del período de estudio. No obstante se resaltarán ciertos aspectos relevantes en torno a algunos de ellos.

Trastornos neurodegenerativos menos comunes.

Se reportaron tres hospitalizaciones (1.43% de los trastornos neurodegenerativos registrados) de pacientes con casos de Parkinson plus (parkinsonismo atípico), todos ellos masculinos. Dos casos correspondieron a atrofia multisistémica (AMS), uno no presentó especificación acerca del subtipo, mientras que el otro demostró predominio de parkinsonismo (AMS-P) Una revisión de 17 casos reportados en de AMS en Perú, entre 1998 y 2008, encontró un predominio del sexo masculino y del subtipo AMS-P (Torres, Guevara y Cosentino, 2010). El caso reportado solamente como atrofia multisistémica fue un paciente de 17 años. La edad promedio de aparición de síntomas reportada para la atrofia multisistémica es de 60 años (Ubhi et al. 2011), hecho que pone en duda el diagnóstico de atrofia multisistémica en este caso. El otro caso de síndrome Parkinson plus reportado presentó un diagnóstico de degeneración corticobasal, en un varón de 46 años de edad. Un estudio realizado en pacientes con esta patología en Austria, Reino Unido y Estados Unidos reportó que incluso 3 años después del inicio de los síntomas, solo el 36% recibió el diagnóstico de degeneración corticobasal, más aún al momento de la muerte, menos de la mitad de los pacientes contaba con un diagnóstico acertado (Wenning et al. 1998). No se registraron casos con diagnóstico de parálisis supranuclear progresiva.

Enfermedad de Huntington y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Estas dos enfermedades presentaron el mismo número de casos en el período de estudio (seis casos), lo cual es casi imposible que sea un reflejo de la realidad ya que la incidencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es tres órdenes de magnitud menos común que la de la enfermedad de Huntington (1 caso por millón de habitantes vs. 5-7 casos por 100.000 personas respectivamente). Este hecho manifiesta una de las grandes limitaciones de este estudio: la sobre-estimación de la presencia de enfermedades raras al tratarse de un estudio basado en un hospital de tercer nivel. Más aún, las manifestaciones tan marcadas, el progreso violento de la enfermedad y su baja prevalencia aumentan la probabilidad de que estos casos sean transferidos a un hospital de referencia. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob presentó un promedio de estancia hospitalaria de 42 días, valor superior al observado en el resto de enfermedades estudiadas.

Reflexión acerca de los resultados y limitaciones del estudio

A pesar de haber realizado una revisión exhaustiva de la literatura, no se encontraron estudios que aporten información acerca de la frecuencia de distintas enfermedades neurodegenerativas en un mismo hospital. La mayoría de estudios basados en hospitales a nivel internacional se centran solamente en una patología específica y muchas veces en aspectos particulares de una enfermedad. Por este motivo no fue posible realizar comparaciones directas con otros hospitales acerca del perfil de enfermedades neurodegenerativas encontradas en esta investigación. Por otro lado, al momento de describir las características de las enfermedades

encontradas, se limitó en lo posible a comparar la información obtenida con datos reportados en estudios hospitalarios. Cuando se realizó comparaciones con estudios poblacionales se manifestó explícitamente que se trataba de los mismos.

Entre las limitaciones del presente estudio, se deben discutir aquellas inherentes a la investigación en el ámbito hospitalario. En primer lugar la población hospitalaria no representa de manera fidedigna a la realidad poblacional. Este se considera un sesgo de selección (en particular sesgo de Berkson), ya que de toda la población afectada por una enfermedad, solo un porcentaje acude para recibir atención hospitalaria (Delgado Rodríguez, 2002). Otra parte de los afectados puede no buscar atención médica por su trastorno en absoluto, buscarla en otros hospitales o en distintos niveles de atención de salud. En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, aquellas que presentan una sintomatología marcada pueden haber sido sobre-estimadas en este estudio (como se evidenció con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, aunque también puede haber influido en el número de casos de trastornos de neurona motora observados), mientras que aquellas con una sintomatología menos florida pueden haber sido subestimadas (probablemente la enfermedad de Alzheimer).

Varios factores limitan la generalización de los datos obtenidos en este trabajo a la ciudad de Quito o el país. El presente estudio fue llevado a cabo en un hospital de referencia de tercer nivel, ubicado en la sierra centro del país. La población atendida en este tipo de establecimientos tiende a presentar formas más severas o graves de la patología que el resto de pacientes afectados en la población general. Al ser un centro de referencia regional, el hospital recibe pacientes de distintas

provincias (Tabla 5), en particular de las provincias de la sierra centro norte del país. Estas peculiaridades llevan a una posible sobredimensión de la presencia de estas patologías. Otra característica que debe ser mencionada es que los pacientes atendidos en el HEE en su gran mayoría son aquellos que no son beneficiarios de la seguridad social, ni otro seguro de salud.

La base de datos utilizada presentó varias limitaciones. En primer lugar el HEE cuenta con un programa de registro electrónico de estadísticas solamente desde el año 2000. Las enfermedades neurodegenerativas son patologías de baja prevalencia, por lo que lo ideal hubiera sido poder revisar los casos de un período mayor de tiempo. Al ser la base de datos sobre el registro de egresos hospitalarios del hospital, se reportan el diagnóstico principal, secundario, información demográfica y sobre el proceso de hospitalización. Datos de gran importancia para la caracterización de las enfermedades, como la edad de inicio de los síntomas, si se trata de un caso nuevo o si ya ha sido diagnosticado y la presencia de antecedentes familiares no puede ser obtenida basado en este tipo de registro. Otra limitación de este estudio es que la base de datos utilizada solamente incluía datos de hospitalizaciones dentro del servicio de neurología clínica, lo que excluyó del estudio casos hospitalizados en otros servicios que pueden haber sido ingresados por comorbilidades o por falta de espacio físico en el servicio de neurología.

Desarrollar tasas de incidencia o prevalencia para cada enfermedad carece de sentido en este estudio debido a las características mencionadas de la población, el limitado número de casos reportados por cada enfermedad y el comportamiento errático de los mismos a lo largo de los años de estudio (Figura 6).

A pesar de las limitaciones descritas, esta investigación aporta a la comunidad médica científica de distintas maneras. En primer lugar no se habían llevado a cabo estudios que indaguen sobre la presencia este conjunto de enfermedades en una misma población. Conocer qué enfermedades fueron más comunes en este ámbito sirve como punto de partida para el desarrollo de nuevos proyectos enfocados en aspectos más específicos de los trastornos neurodegenerativos. Se han descrito patrones que ameritan ser evaluados a mayor profundidad. Por ejemplo, la marcada presencia de la enfermedad de Parkinson, la tendencia observada en la esclerosis lateral amiotrófica a presentarse desde edades más tempranas, el posible subdiagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, entre otros. Por otro lado, se puede complementar la información obtenida en esta investigación con datos acerca de la presencia de los trastornos neurodegenerativos en la consulta externa del mismo hospital, obteniendo de esta manera un panorama completo de la atención de estas enfermedades en esta casa de salud.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

Las enfermedades neurodegenerativas correspondieron al 3.17% del total de los pacientes hospitalizados en el servicio de neurología clínica del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, dentro del período 2000-2012. Los tres trastornos neurodegenerativos más comunes a nivel mundial son la enfermedad de Alzheimer, seguida por el Parkinson y los trastornos de neurona motora, en ese orden respectivo (Talbot, 2002). El presente estudio encontró que a pesar de que las enfermedades más comunes fueron las mismas, su frecuencia fue distinta a la esperada. La enfermedad de Parkinson fue la más común, siendo responsable del 50.48% de todas las enfermedades neurodegenerativas registradas. En segundo lugar se encontraron los trastornos de neurona motora, con un 16.9%, seguidos por las demencias (10.48%) y la enfermedad de Alzheimer (6.19%). Estos resultados pueden haber sido influenciados por el hecho de que el estudio fue llevado a cabo en un hospital de referencia de tercer nivel.

A pesar de la diferencia encontrada en la frecuencia de los trastornos neurodegenerativos, las características clínicas y demográficas de las enfermedades estudiadas fueron similares a las observadas en estudios basados en hospitales realizados en distintos lugares del mundo. Las enfermedades estudiadas no demostraron un patrón de comportamiento definido a lo largo del período de estudio.

La alta prevalencia de casos de Parkinson hallada en los casos hospitalizados en el HEE, guarda relación con resultados reportados en una investigación realizada en Perú en un centro de referencia de tercer nivel, más aún en el país vecino se ha

identificado la presencia elevada de un polimorfismo que predispone al desarrollo del Parkinson (Torres Ramírez et al 2008b; Mata et al 2011). Si futuros estudios en el Ecuador corroboran la elevada presencia del Parkinson evidenciada en este trabajo se pudiera investigar la presencia de este polimorfismo en la población ecuatoriana. Otro patrón identificado sobre el cual se puede profundizar en futuras investigaciones es la presencia de trastornos de neurona motora en segmentos más jóvenes de la sociedad en varios países de América Latina comparado con otros países del mundo.

De las limitaciones encontradas a lo largo de este proyecto se pueden proponer algunas recomendaciones para futuros estudios en el área. En cuanto al período delimitado de estudio, se recomienda que sea lo más extenso posible ya que al tratarse enfermedades de baja prevalencia los períodos cortos de tiempo no permiten identificar patrones claros en el comportamiento de las mismas. Si se utiliza una base de datos sobre los egresos hospitalarios para el desarrollo de la investigación, se sugiere que se obtenga información adicional acerca de los casos registrados a través de la revisión de la historia clínica. De esta manera se podrá determinar con mayor precisión las distintas variantes de cada enfermedad y si se trata de casos prevalentes o incidentes. Por último se recomienda extender la búsqueda de casos a otros servicios hospitalarios ya que muchos pacientes presentan comorbilidades y son hospitalizados como consecuencia de las mismas en servicios de acuerdo al sistema afectado.

El conocimiento e investigación acerca de las enfermedades neurodegenerativas ha avanzado a grandes pasos en los últimos años. La comprensión de los procesos celulares neuropatogénicos proporciona nuevas dianas

para el desarrollo de pruebas de diagnóstico efectivas y fármacos que detengan el proceso de neurodegeneración. Mientras mejor delimitada se encuentre la situación de las enfermedades neurodegenerativas en el Ecuador, el país podrá afrontar de mejor manera esta problemática y por qué no, aportar en el desarrollo del conocimiento en torno a este grupo de enfermedades.

REFERENCIAS

- Alves, L., Correia, A. S. A., Miguel, R., Alegria P. & Bugalho, P. (2012). Alzheimer's disease: A clinical practice-oriented review. *Frontiers in Neurology*, 3(63), 1-20. doi: 10.3389/fneur.2012.00063
- Andrade Bezerra de Mello, R., Ferreira, D., Dias da Costa, J. M., Rosas, M. J. & Quinaz, J. M. (2010). Multiple-system atrophy with cerebellar predominance presenting as respiratory insufficiency and vocal chord paralysis. *Case Reports in Medicine*, vol. 2010, ID de artículo 351239, 1-4. doi: 10.1155/2010/351239
- Armstrong, M. J. & Lang, A. E. (2011). Corticobasal degeneration. En *Handbook of Atypical Parkinsonism*, Eds. C. Colosimo, D. E. Riley y G. K. Wenning. Reino Unido: Cambridge University Press.
- Antiparkinson's agents review*. (2010). Cincinnati: Provider Synergies, L.L.C. Recuperado de <http://www.oregon.gov/oha/pharmacy/therapeutics/docs/ps-2010-03-antiparkinsons.pdf>
- Auning, E., Rongve, A. & Aarsland, D. (2012). Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – Epidemiology, risk factors and biomarkers. *Norsk Epidemiologi – Norwegian journal of epidemiology*, 22(2), 233-242. Recuperado de <http://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/1571/1465>
- Australia. Department of Health, Western Australia (2008). *Parkinson's Disease Services Model of Care*. Perth: Aged Care Network. Recuperado de http://www.healthnetworks.health.wa.gov.au/modelsofcare/docs/Parkinsons_Disease_Model_of_Care.pdf
- Bano, D., Zanetti, F., Mende, Y. & Nicotera, P. (2011). Neurodegenerative processes in Huntington's disease. *Cell Death and Disease*, 2(11), e228, 1-7. doi:10.1038/cddis.2011.112
- Bak, T. H., Crawford, L. M., Hearn, V. C., Mathuranath, P. S. & Hodges, J. R. (2005). Subcortical dementia revisited: Similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase, Psychology Press*, vol. 11, 268-273. doi: 10.1080/13554790590962997
- Barsottini, O. G. P., Felício, A. C., Aquino, C. C. & Pedroso, J.L. (2010). Progressive supranuclear palsy: New concepts. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(6), 938-946. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/anp/v68n6/20.pdf>

- Beghi, E., Chiò, A., Couratier, P., Esteban, J., Hardiman, O., Logroscino, G., ... Zoccolella, S. (2011). The epidemiology and treatment of ALS: Focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 12(1), 1-10. doi: 10.3109/17482968.2010.502940
- Bettini, M., Gargiulo-Monachelli, G. M., Rodríguez, G., Rey, R. C., Martínez Peralta, L. & Sica, R. E. P. (2011). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis patients in a centre in Buenos Aires. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69(6), 867-870. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/anp/v69n6/03.pdf>
- Bird, T. D. (1998) [actualizado 2012]. Alzheimer disease overview. *GeneReviews (Internet)*. ID de artículo NBK1161. Washington, EEUU: University of Washington. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>
- Bird, T. D. (1998) [actualizado 2013]. Hereditary ataxia overview. *GeneReviews (Internet)*. ID de artículo NBK1138. Washington, EEUU: University of Washington. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>
- Boeve, B. F. (2005). Clinical, diagnostic, genetic and management issues in dementia with Lewy bodies. *Clinical Science*, vol. 109, 343-354. doi: 0.1042/CS20050098
- Brown, R. C., Lockwood, A. H. & Sonawane, B. R. (2005). Neurodegenerative diseases: An overview of environmental risk factors. *Environmental Health Perspectives*, 113(9), 1250-1256. doi: 10.1289/ehp.7567
- Brusse, E., Maat-Kievit, J. A. & van Swieten, J. C. (2007). Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clinical Genetics*, 71, 12-24. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00722.x
- Burke, K. A., Yates, E. A. & Legletier, J. (2013). Biophysical insights into how surfaces, including lipid membranes, modulate protein aggregation related to neurodegeneration. *Frontiers in Neurology*, 4(17), 1-17. doi: 10.3389/fneur.2013.00017
- Burns, A. & Iliffe, S. (2009). Alzheimer's Disease. *BMJ*, vol. 338, 467-471. doi: 10.1136/bmj.b158 "Dementia is a clinical syndrome characterized by a cluster of symptoms and signs manifested by difficulties in memory, disturbances in language, psychological and psychiatric changes, and impairment in activities of daily living". Traducción propia.
- Burns, D. J. & Jaros, E. (2001). Multiple system atrophy: cellular and molecular pathology. *Molecular Pathology, Journal of Clinical Pathology*, 54(6), 419-426. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1187133/>

- Canada. Canadian institute of health information – CIHI (2007). *The burden of neurological diseases, disorders and injuries in Canada*. Recuperado de http://www.cpa.ca/cpasite/userfiles/Documents/Practice_Page/Burden_neuro_diseasesen.pdf
- Canada. Office of the Chief Medical Officer of Health. (2012). Neurodegenerative diseases in New Brunswick. *New Brunswick Health Indicators: A population health bulletin*. Recuperado de <http://www.gnb.ca/0048/PCSDP/PDF/NBHealthIndicatorsMarch2012ENG.pdf>
- Castro-Costa, C. M., Oriá, R. B., Do Valle, O. C., De Arruda, J. A., Horta, W. G., D'almeida, J. A.,... Gifoni, M. A. (2000). Motor neuron diseases in the University Hospital of Fortaleza (northeastern Brazil). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 58(4), 986-989. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2000000600002>
- Chesebro, B. (2003). Introduction to the transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases. *British Medical Bulletin*, 66(1), 1-20. doi: 10.1093/bmb/66.1.1
- Chiò, A., Ciccone, G., Calvo, A., Vercellino, M., Di Vito, N. & Ghiglione, P. Validity of hospital morbidity records for amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55(7), 723-727. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160921>
- Chiò, A., Mora, G., Calvo, A., Mazzini, L., Bottacchi, E. & Mutani, R. (2009). Epidemiology of ALS in Italy: A 10-year prospective population-based study. *Neurology*, 72, 725-731. Recuperado de http://www.lespapiersdecharcot.com/medias/2009/03/als_in_north_italy_neurology_091.pdf
- Clarke, C. E. (2007). Parkinson's disease. *BMJ*, 335(7617), 441-445. doi: 10.1136/bmj.39289.437454.AD
- Colby, D. W. & Prusiner, S. B. (2011). Prions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), 1-22. doi: 10.1101/cshperspect.a006833
- Coppedè, F. (2011). An overview of DNA repair in amyotrophic lateral sclerosis. *The Scientific World Journal*, 11, 1679-1691. doi: 10.1100/2011/853474
- Corrado, M., Scorrano, L. & Campello, S. (2012). Mitochondrial dynamics in cancer and neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *International Journal of Cell Biology*, vol. 2012, ID de artículo 729290, 1-13. doi: 10.1155/2012/729290

- Cuba, J. M., Cosentino, C., Díaz, A., Torres, L. & Martinot, C. (1995). Algunos aspectos clínico-epidemiológicos de los síndromes parkinsonianos en un servicio de neurología en 25 años. *Revista Peruana de Neurología*, 1(2). [versión en línea] Recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/neurologia/v01_n2/algunos.htm
- Czirr, E. & Wyss-Coray, T. (2012). The immunology of neurodegeneration. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1156-1163. doi: 10.1172/JCI58656
- Davie, C. A. (2008). A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*, 86(1), 109-127. doi: 10.1093/bmb/ldn013
- Delgado Rodríguez, M. (2002). Discordancias entre los estudios de ámbitos hospitalario y comunitario cuando evalúan la misma pregunta de investigación. *Gaceta Sanitaria*, 16(4), 344-353. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0213-91112002000400009>
- Dickson, D. W. (2012). Editorial: Launch of American Journal of Neurodegenerative Disease. *American Journal of Neurodegenerative Diseases*, 1(1), i-ii. Recuperado de <http://www.ajnd.us/files/AJND1205000.pdf> "Neurodegenerative diseases are chronic, progressive, neurological disorders associated with neuronal loss of specific populations of neurons in the brain or spinal chord, or both." Traducción propia.
- Douglas, P. M. & Dillin, A. (2010). Protein homeostasis an aging in neurodegeneration. *The Journal of Cell Biology*, 190(5), 719-729. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/20753866>
- Dubinsky, R., Chen, J. & Lai, S. M. (2006). Trends in hospital utilization and outcome for patients with ALS: Analysis of a large U.S. cohort. [Abstract]. *Neurology*, 67(5), 777-780. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966536>
- Ecuador. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2012). *Anuario de estadísticas hospitalarias: camas y egresos*. Recuperado de http://www.inec.gob.ec/estadisticas_sociales/Cam_Egre_Hos_2011/anuario.pdf
- Ecuador. Ministerio de Salud Pública. (2011). Boletín informativo N°10. Recuperado de http://instituciones.msp.gob.ec/dps/pichincha/images/stories/boletn_enero.pdf
- Eggleson, K. N. & Fuchs, V. R. (2012) The new demographic transition: Most gains in life expectancy now realized late in life. *The Journal of Economic Perspectives*, 26(3), 137-156. Recuperado de: <http://www.jstor.org/stable/41581135>

- Eisen, A. (2002). Amyotrophic lateral sclerosis: A review. *British Columbia Medical Journal*, 44(7), 362-366. Recuperado de <http://www.bcmj.org/article/amyotrophic-lateral-sclerosis-review>
- Esteves, A. R., Arduíno, D. M., Silva, D. F. F., Oliveira, C. F. & Cardoso, S. M. (2011). Mitochondrial dysfunction: The road to alpha-synuclein oligomerization in PD. *Parkinson's Disease*, vol. 2011, ID de artículo: 693761, 1-20. doi:10.4061/2011/693761
- Fang Fang. (2010). *Epidemiologic studies of amyotrophic lateral sclerosis*. Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia. Recuperado de <https://publications.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/38851/thesis.pdf?sequence=1>
- Forbes, R. B., Colville, S. & Swingler, R. J. (2004). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age and Ageing*, 33(2), 131-134. doi: 10.1093/ageing/afh013
- Frank, C. (2003). Dementia with Lewy bodies: Review of diagnosis and pharmacologic management. *Canadian Family Physician*, vol. 49, 1304-1311. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2214137/pdf/14594099.pdf>
- Gandhi, S. & Abramov, A. Y. (2012). Mechanisms of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2012, ID de artículo 428010, 1-11. doi: 10.1155/2012/428010
- Garden, G. A. & La Spada, A. R. (2012). Intercellular (mis)communication in neurodegenerative disease. *Neuron*, 73(5), 886-901. doi 10.1016/j.neuron.2012.02.017
- Gonfloni, S., Maiani, E., Di Bartolomeo, C., Diederich, M. & Cesareni, G. (2012). Oxidative stress, DNA damage, and c-Abl signaling: At the crossroad in neurodegenerative diseases? *International Journal of Cell Biology*, vol. 2012, ID de artículo 683097, 1-7. doi: 10.1155/2012/683097
- Gourbin, C. & Wunsch, G. (1999). *Alzheimer's disease, data, levels, and caring strategies*. Universidad Católica de Lovaina, 1-18. Recuperado de <http://www.uclouvain.be/cps/ucl/doc/sped/documents/WP1.pdf>
- Gross, R. G. (2011). Parkinson's plus syndromes. *The Transmitter, Parkinson's Disease and Movement Disorders Center Newsletter, University of Pennsylvania*, vol. 6(2), 1, 4-5. Recuperado de http://www.pennmedicine.org/neuro/services/parkinsons/news/fall11/fall2011_transmitter.pdf

- Grossman, M. (2002). Frontotemporal dementia: A review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 8, 566-583.
doi: 10.1017.S1355617701020318
- Guijarro, J.L. (1999). Las enfermedades de la ancianidad. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 22, Supl. 1, 85-94. Recuperado de <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol22/suple1/suple8.html>
- Harris, D. A. (1999). Cellular biology of prion diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(3), 429-444. Recuperado de <http://cmr.asm.org/content/12/3/429.full>
- Hébert, S. S. & De Strooper, B. (2007). miRNAs in neurodegeneration. *Science, New Series*, vol. 317(5842), 1179-1180. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/20037692>
- Imran, M. & Mahmood, S. (2011). An overview of human prion diseases. *Virology Journal*, 8, artículo 559, 1-9. doi: 10.1186/1743-422X-8-559
- Jain, S., Wood, N. W. & Healy, D. G. (2005). Molecular genetic pathways in Parkinson's disease: A review. *Clinical Science*, 109, 355-364.
doi: 10.1042/CS20050106 3
- Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M. & Verkhratsky, A. (2011). *Physiological Reviews*, 91(2), 461-553. doi: 10.1152/physrev.0001.2010
- Kinsley, L. & Siddique, T. (2001) [actualizado 2012]. Amyotrophic lateral sclerosis overview. *GeneReviews (Internet)*. ID de artículo NBK1450. Washington, EEUU: University of Washington. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450/#als-overview>
- Knight, R. S. G., & Will, R., G. (2004). Prion diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry with Practical Neurology*, 75(1), i36-i42.
doi:10.1136/jnnp.2004.036137
- Kovacs, G. G., & Budka, H. (2009). Molecular pathology of human prion diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(3), 976-999.
doi: 10.3390/ijms10030976
- Kurata, T., Kametaka, S., Ohta, Y., Morimoto, N., Deguchi, S., Deguchi, K., ... Abe, K. (2011). PSP as distinguished from CBD, MSA-P, and PD by clinical and imaging differences at an early stage. *Internal Medicine*, 50(22), 2775-2781.
doi: 10.2169/internalmedicine.50.5954

- Lai, B. C. L. & Tsui, J. K. C. (2001). Epidemiology of Parkinson's disease. *British Columbia Medical Journal [BCMjJ]*, 43(3), 133-137. Recuperado de <http://www.bcmj.org/article/epidemiology-parkinson's-disease>
- Lattoo, J. & Jan, F. (2008). Dementia with Lewy bodies: Clinical review. *British Journal of Medical Practitioners*, 1(1), 10-14. Recuperado de <http://www.bjmp.org/files/sept2008/bjmp0908jlatoo.pdf>
- Lee, S. E., Rabinovici, G. D., Mayo, M. C., Wilson, S. M., Seeley, W. W., DeArmond, S. J., ... Miller B. L. (2011). Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Annals of Neurology*, 70(2), 327-340. doi: 10.1002/ana.22424
- Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Zijdenbos, A., Hampel, H., Teipel, S. J. & Evans, A. C. (2005). Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cerebral Cortex*, 15(7), 995-1001. doi: 10.1093/cercor/bhh200
- Leyton, C. E. & Hodges, J. R. (2010). Frontotemporal dementias: Recent advances and current controversies. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 13(Suppl. 2), s74-s80. doi: 10.4103/0972-2327.74249
- Llibre Rodríguez, J. J., Ferri, C.P., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K.S., ... Prince, M. (2008). Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*, 372(9637), 464-474. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61002-8
- Ludolph, A. C., Kassubek, J., Landwehrmeyer B. G., Mandelkow, E., Mandelkow E. M., Burn, D. J., ... Wszolek, Z. K. (2009). Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *European Journal of Neurology*, 16(3), 297-309. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02513.x
- Macijauskiene, J. & Lesauskaite, V. (2012). Dementia with Lewy bodies: The principles of diagnostics, treatment, and management. *Medicina (Kaunas)*, 48(1), 1-8. Recuperado de <http://medicina.kmu.lt/1201/1201-01e.pdf>
- Mastrolilli, F., Benvenga, A., Di Biase, L., Giambattistelli, F., Trotta, L., Salomone, G., ... Vernieri, F. (2011). An unusual cause of dementia: Essential diagnostic elements of corticobasal degeneration – A case report and review of the literature. *International Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 2011, ID de artículo 536141, 1-6. doi: 10.4061/2011/536141
- Mata, I. F., Wilhoite, G. J., Yearout, D., Bacon, J. A., Cornejo, M., Mazzetti, P., ... Ross, O. A. (2011). Lrkk2 p.Q1111H substitution and Parkinson's disease in Latin America. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(8), 629-631. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.05.003

- McKeith, I. G. (2002). Dementia with Lewy Bodies. *The British Journal of Psychiatry*, vol. 180, 144-147. doi: 10.1192/bjp.180.2.144
- McKintosh, E., Tabrizi, S. J. & Collinge, J. (2003). Prion diseases. *Journal of Neuro Virology*, vol. 9, 183-193. doi: 10.1080/13550280390194082
- Mexican Commission on Macroeconomics and Health. (2004) *Investing in health for economic development: Executive summary*. Puebla, México: Universidad de las Américas. Recuperado de <http://www.who.int/macrohealth/action/sintesis15novingles.pdf> “ (...) other illnesses of growing importance in medium-income countries like chronic-degenerative diseases (...)”. Traducción propia.
- Mitra, K., Gangopadhaya, P. K. & Das, S. K. (2003). Parkinsonism plus syndrome: A review. *Neurology India*, 51(2), 183-188. Recuperado de <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2003/51/2/183/1079>
- Mizuno Y., Hattori, N., Kubo, S., Sato, S., Nishioka, K., Hatano T., ... Mochizuki, H. (2008). Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 363(1500), 2215-2227. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/20208629>
- Mosimann, U. P. & McKeith, I. G. (2003). Dementia with Lewy bodies – diagnosis and treatment. *Swiss Medical Weekly*, vol. 133, 131-142. Recuperado de <http://www.smw.ch/docs/pdf200x/2003/09/smw-10028.pdf>
- Mollenhauer, B., Förstl, H., Deuschl, G., Storch, A., Oertel, W. & Trenkwalder, C. (2010). Lewy body and parkinsonian dementia. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(39), 684-691. doi: 10.3238/arztebl.2010.0684
- Morris, H. R., Wood, N. W. & Lees, A. J. (1999). Progressive supranuclear palsy. *Postgraduate Medical Journal*, vol. 75, 579-584. doi: 10.1136/pgmj.75.888.579
- Morrison, J. H. & Hof, P. R. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. *Science, New Series*, 278(5337), 412-419. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/2894910>
- National Institute of Environmental Health Sciences. (2012). *Neurodegenerative diseases*. Recuperado en febrero de 2013 de <https://www.niehs.nih.gov/research/supported/diseases/neurodegenerative/index.cfm>, última revisión 13 de agosto 2012.

- Neef, D. & Walling, A. D. (2006). Dementia with Lewy bodies: An emerging disease. *American Family Physician*, 73(7), 1223-1229. Recuperado de <http://www.aafp.org/afp/2006/0401/p1223.pdf>. "Thus, clinically, pathologically, and biochemically, dementia with Lewy bodies appears to fall somewhere in the middle of a disease spectrum ranging from Alzheimer's disease to Parkinson's disease". Traducción propia.
- Nichols, W. C., Elsaesser, V. E., Pankrats, N., Pauciulo, M. W., Marek, D. K., Halter, C. A., ... Foroud, T. (2007). LRKK2 mutation analysis in Parkinson disease families with evidence of linkage to PARK8. *Neurology*, 69(18), 1737-1744. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804834>
- Novak, P., Williams, A., Ravin, P., Zurkiya, O., Abduljalil, A. & Novak, V. (2012). Treatment of multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. *BMC Neurology*, 12(131), 1-7. Recuperado de <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2377-12-131.pdf>
- Olshansky S. J. & Ault, A. B. (1986). The fourth stage of the epidemiologic transition: The age of delayed degenerative diseases. *The Milbank Quarterly*, 64(3), 255-391. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/3350025>
- Omran, A. R. (1971). The epidemiologic transition: A theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 49(4), 509-538. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/3349375>. "During the transition, a long-term shift occurs in mortality and disease patterns whereby pandemics of infection are gradually displaced by degenerative and man-made diseases as the chief form of morbidity and primary cause of death". Traducción propia.
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2005). *Preventing chronic disease: A vital investment*. Ginebra, Suiza. Recuperado de http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2006). *Neurological disorders: public health challenges*. Ginebra, Suiza. Recuperado de http://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/index.html
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2011a). *Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010: resumen de orientación*. Ginebra, Suiza. Recuperado de http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2011b). *Causes of death 2008 summary tables*. Health statistics and informatics department. Ginebra, Suiza. Recuperado de <http://apps.who.int/gho/data/node.main.11>

- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2011c). *Enfermedades no transmisibles: perfiles de países*. Ginebra, Suiza. Recuperado de http://www.who.int/nmh/countries/ecu_es.pdf
- Otero Siliceo, E., Arriada Mendicoa, N. & Corona Vásquez, T. (1997). Frequency of motor neuron diseases in a Mexico City referral center. [Abstract]. *Revista de Investigación Clínica*, 49(6), 445-448. Recuperado de <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=219699&indexSearch=ID>
- Overshott, R. & Burns, A. (2005). Treatment of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(Suppl. V), v53-v59. doi: 10.1136/jnnp.2005.082537
- Palau Martínez, F., Cuesta Peredo, A., García Planells, J., González Cabo, P., Pedrola Vidal, L., Reyes Claramunt, A., Espinós Armero, C. (2005). *Enfermedades neurológicas hereditarias: Genes, mutaciones, clínica y epidemiología genética*. Madrid: Real Patronato Sobre Discapacidad. Recuperado de http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-temprana/enfermedades_neurológicas.pdf
- Pandey, Sanjay. (2012). Parkinson's disease: Recent advances. *Journal of the Association of Physicians of India*, vol. 60, 30-32. Recuperado de http://www.japi.org/june_2012/06_ra_parkinsons_disease_recent.pdf
- Pankratz, N. D., Wojcieszek J. & Foroud T. (2004) [actualizado 2009]. Parkinson disease overview. *GeneReviews (Internet)*. ID de artículo NBK1223. Washington, EEUU: University of Washington. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/>
- Park, H.K., Na, D. L., Kim, J. Y., Cheong, H. K., Kim, S. Y., Kim, S. Y., ... Lee, J. H. (2011). Clinical characteristics of a nationwide hospital-based registry of mild-to-moderate Alzheimer's disease patients in Korea: A CREDOS (Clinical Research Center for Dementia of South Korea) Study. *Journal of Korean Medical Science*, 26(9), 1219-1226. doi: 10.3346/jkms.2011.26.9.1219
- Paulson, H. L. (2009). The spinocerebellar ataxias. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 29(3), 227-237. doi: 10.1097/WNO0b013e3181b416de
- Paulson, H. L. & Albin, R. L. (2011). Huntington's disease: Clinical features and routes to therapy. En *Neurobiology of Huntington's Disease: Applications to Drug Discovery*, Eds. D.C., Lo; R. E., Hughes. Florida, EEUU: CRC Press. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56000/>

- Portet, F., Scarmeas, N., Cosentino, S., Helzner, E. P. & Stern, Y. (2009). Extrapiramidal signs before and after the diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. *Archives of Neurology*, 66(9), 1120-1126. doi: 10.1001/archneurol.2009.196
- Pratt, A. J., Getzoff, E. D. & Perry, J. J. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, vol. 2012(2), 1-14. doi: 10.2147/DNND.S19803
- Protter D., Lang, C. & Cooper, A. A. (2012). α synuclein and mitochondrial dysfunction: A pathogenic partnership in Parkinson's disease? *Parkinson's Disease*, vol. 2012, ID de artículo 829207, 1-12. doi: 10.1155/2012/829207
- Querfurth, H. W. & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 362, 329-344. doi: 10.1056/NEJMra0909142
- Qiu, C., Kivipelto, M. & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 111-128. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181909/>
- Reitz, C., Brayne, C. & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137-152. doi: 10.1038/nrneurol.2011.2
- Riley, J. C. (2005 a). Estimates of regional and global life expectancy, 1800-2001. *Population and Development Review*, 31(3), 537-543. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/3401478>
- Riley, J. C. (2005 b). The timing and pace of health transitions around the worlds. *Population and Development Review*, 31(4), 741-764. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/3401524>
- Rodríguez-Paniagua, P., Salas-Herrera, I. & Cartín-Brenes, M. (2007). Incidencia de esclerosis lateral amiotrófica en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 49(1), 33-37. Recuperado de <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v49n1/3306.pdf>
- Rodriguez-Violante, M., Villar-Velarde, A., Valencia-Ramos, C. & Cervantes Arriaga, A. (2011). Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia en México. *Archivos de Neurociencias*, 16(2), 64-68. Recuperado de <http://search.ebscohost.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=79387644&lang=es&site=ehost-live>
- Roos, R. A. C. (2010). Huntington's Disease: A clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 5, artículo 40, 1-8. doi: 10.1186/1750-1172-5-40

- Roohani, M., Shahidi, G. A. & Miri, S. (2011). Demographic study of Parkinson's disease in Iran: Data on 1656 cases. *Iranian Journal of Neurology*, 10(1-2), 19-21. Recuperado de <http://ijnl.tums.ac.ir/index.php/ijnl/article/view/28>
- Rowland, L. P. & Shneider, N. A. (2001). Amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 344, 1688-1700. doi: 10.1056/NEJM200105313442207
- Rudolph, J. L., Zanin, N. M., Jones, R. N., Marcantonio, E. R., Fong, T. G., Yang, F. M., ... Inouye, S. K. (2010) Hospitalization in community dwelling persons with Alzheimer's disease: Frequency and causes. *Journal of American Geriatrics Society*, 58(8), 1542-1548. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02924.x
- Saba Sheik, S., Haque, E. & Mir, S. S. (2013). Neurodegenerative diseases: Multifactorial conformational diseases and their therapeutic interventions. *Journal of Neurodegenerative Diseases*, vol. 2013, ID artículo 563481, 8 páginas. doi: 10.1155/2013/563481.
- Sáenz de Pipaón, I. & Larumbe, R. (2001). Programa de enfermedades neurodegenerativas. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 24, Suppl. 3, 49-76. Recuperado de <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/suple3/suple4.html>
- Safar, J.G. (2012). Molecular pathogenesis of sporadic prion disease in man. *Prion*, 6(2), 108-115. doi: 10.4161/pri.18666
- Salgado, S., Williams, N., Kotian, R. & Salgado, M. (2013). An evidence-based exercise regimen for patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Brain Sciences*, vol. 3, 87-100. doi: 10.3390/brainsci3010087.
- Santos-García, D., Aneiros-Díaz, A., Macías-Arribi, M., Llaneza-González, M. A., Abella Corral, J. & Santos-Canelles, H. (2010). Síntomas sensoriales en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(Suppl. 2), S65-S74. Recuperado de <http://www.neurologia.com/pdf/Web/50S02/bdS020S65.pdf>
- Schulte, J. & Littleton, J. T. (2011). The biological function of the Huntingtin protein and its relevance to Huntington's disease pathology. *Current Trends in Neurology*, 5, 65-78. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3237673/>
- Skovronsky, D. M., Lee, V. M. & Trojanowski, J. Q. (2006). Neurodegenerative diseases: New concepts of pathogenesis and their therapeutic implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 1, 151-170. doi 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100113

- Stemberger, S., Scholz, S. W., Singleton, A. B. & Wenning, G. K. (2011). Genetic players in multiple system atrophy: Unfolding the nature of the beast. *Neurobiology of Aging*, 32(10-3), 1924.e5-1924.e14. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.001
- Stephan, B. & Brayne, C. (2008). Prevalence and projections of dementia. En *Excellence in Dementia Care: Research into Practice*, Eds. M. Downs & B. Bowers. Nueva York, EEUU: McGraw-Hill. Versión en línea en <http://mcgraw-hill.co.uk/openup/chapters/9780335223756.pdf>
- Takada, L. T., Caramelli, P., Radanovic, M., Anghinah, R., Hartmann, A. P., Guariglia, C. C., ... Nitrini, R. (2003). Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61(4-A), 925-929. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/anp/v61n4/a07v61n4.pdf>
- Talbot, K. (2002). Motor neurone disease. *Postgraduate Medical Journal*, 78, 513-519. doi: 10.1136/pmj.78.923.513
- Teive, H. A. G. (2009). Spinocerebellar ataxias. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 67(4), 1133-1142. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/anp/v67n4/35.pdf>
- Teixeira Camargos, S., Oliveira Dornas, L., Momeni, P., Lees, A., Hardy, J., Singleton, A., ... Cardoso, F. (2009). Familial parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: Phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1 and LRKK2 mutations. *Movement Disorders*, 24(5), 662-666. doi: 10.1002/mds.22365
- Torres Ramírez, L., Cosentino Esquerre, C. & Mori Quispe, N. (2008a). Actualización sobre la enfermedad de Huntington y experiencia de 30 años en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. *Diagnóstico*, 47(2), [versión en línea]. Recuperado de <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2008/abr-jun/65-69.html>
- Torres Ramírez, L., Quispe, N. M., Cuentas Jara, M., Domínguez Calderón, J., Mendoza Cabanillas, M., Montoya Henríquez, J., ... Cosentino Esquerre, C. (2008b). Prevalencia de la enfermedad de Parkinson: Un estudio puerta a puerta en cinco distritos de Ulcumayo – Junín, Perú. *Diagnóstico*, 47(4), [versión en línea]. Recuperado de <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2008/oct-dic/150-156.html>
- Torres Ramírez, L., Guevara Silva, E. A., Mendoza Suárez, G. & Cosentino Esquerre, C. (2009). Características clínicas de la esclerosis lateral amiotrófica en el Instituto Nacional de Neurociencias. *Diagnóstico*, 48(1), [versión en línea]. Recuperado de <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2009/ene-mar/7-12.html>

- Torres Ramírez, L., Guevara Silva, E. A. & Cosentino Esquerre, C. (2010). Características clínicas de la atrofia multisistémica: Un análisis de 17 casos. *Diagnóstico*, 49(9). [versión en línea]. Recuperado de <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2010/ene-mar/5-10.html>
- Tysnes, O. B. (2004). Epidemiology and management of ALS. *Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation*, 4(5), 8-9. Recuperado de <http://www.acnr.co.uk/pdfs/volume4issue5/v4i5reviewartALS.pdf>
- Ubhi, K., Low, P. & Masliah, E. (2011). Multiple system atrophy: A clinical and neuropathological perspective. *Trends in Neuroscience*, 34(11), 581-590. doi: 10.1016/j.tins.2011.08.003
- Urrutia, D., Contreras, M. D., Caneo, C. & Gonzáles Hernández, J. (2009). Enfermedad de Parkinson: Tratamiento farmacológico de los síntomas motores. *Revista Memoriza.com*, vol. 4, 1-16. Recuperado de http://www.memoriza.com/documentos/revista/2009/parkinson2009_4_1-16.pdf
- Vásquez, M. & Fernández, H. (2012). Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): Características, clasificación y diagnóstico. *Neuroeje*, 25(1), 9-19. Recuperado en <http://www.binasss.sa.cr/revistas/neuroeje/v25n1/art4.pdf>
- Wakabayashi, K. & Takahashi, H. (2004). Pathological heterogeneity in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology*, 24(1), 79-86. doi: DOI: 10.1111/j.1440-1789.2003.00543.x.
- Warby, S. C., Graham, R. K. & Hayden, M. R. (1998) [actualizado 2010]. Huntington Disease. *GeneReviews (Internet)*. ID de artículo NBK1305. Washington, EEUU: University of Washington. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>
- Weder, N. D., Aziz, R., Wilkins, K. & Tampi, R. R. (2007). Frontotemporal dementias: A review. *Annals of General Psychiatry*, vol. 6(15), 1-10. doi: 10.1186/1744-859X-6-15
- Wenning, G. K., Litvan, I., Jankovic, J., Granatta, R., Mangone, C. A., McKee, A., ... Pearce, R. K. B. (1998). Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 64, 184-189. doi: 10.1136/jnnp.64.2.184

- Wenning, G. K., Ben-Shlomo, Y., Hughes, A., Daniel, S. E., Lees, A. & Quinn, N. P. (2000). What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 68, 434-440. Recuperado de <http://jnnp.bmj.com/content/68/4/434.full.pdf>
- Whaley, N. R., Fujioka, S. & Wszolek, Z. K. (2011). Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: A review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, artículo 33, 1-13. doi: 10.1186/1750-1172-6-33
- Williams, A. (2002). Defining neurodegenerative diseases: Disorders will be named after responsible rogue proteins and their solutions. *British Medical Journal [BMJ]*, 324, 1465-1466. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7352.1465>.
- Williams, D. R. (2006). Tauopathies: Classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. *Internal Medicine Journal*, vol. 36, 652-660. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01153.x
- Wirdefelt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D. & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, 26 (S1), 1-58. Artículo completo en *Publishing and the Ecology of European Research*. doi: <http://peer.ccsd.cnrs.fr/peer-00701910>.
- Zerr, I. (2013). Human prion diseases: Progress in clinical trials. *Brain*, 136(4), 996-997. doi: 10.1093/brain/awt075
- Zupancic, M., Mahajan, A. & Handa, K. (2011). Dementia with Lewy bodies: Diagnosis and management for primary care providers. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 13(5). doi: 10.4088/PCC.11r01190